



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# ΥΠΟΦΥΣΗ: Γενικά, υποφυσιακή ανεπάρκεια, μεγαλακρία

Θεόδωρος Αλεξανδρίδης  
Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας  
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος  
Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστήμιο Πατρών

# Σκοπός

- Εισαγωγή σε βασικές έννοιες για την ενδοκρινολογία
- Είδη ορμονών και των υποδοχέων τους
- Διαφορετικοί τρόποι μετάδοσης του σήματος εντός του κυττάρου
- Βασικά ανατομικά στοιχεία της υπόφυσης αλλά και της λειτουργίας της
- Η σχέση της υπόφυσης με τον υποθάλαμο, οι διάφοροι άξονες και πως ρυθμίζονται.
- Ποια τα προβλήματα που μπορεί να παρουσιαστούν σε αδενώματα της υπόφυσης
- Ποια η κλινική εικόνα της μεγαλακρίας και ποια η θεραπευτική προσέγγιση που θα έχουν ασθενείς



# Κλινική Περίπτωση

- Γυναίκα 60 ετών προσέρχεται για καταβολή, μυϊκή αδυναμία, δυσανεξία στο ψύχος, δυσκοιλιότητα, βράγχος φωνής από έτους τουλάχιστον.
- Προ έτους νοσηλεία σε κλινική είχε δείξει μέτρια ορθόχρωμη αναιμία, Hct~30%.
- Από το παρελθόν ιστορικό δεν αναφέρονται σοβαρά προβλήματα υγείας, εκτός του ότι γενικά κουραζόταν εύκολα και δεν ένιωθε πολύ καλά.
- Είναι μητέρα 3 παιδιών, ηλικίας 32, 29 και 25 ετών. Στον τελευταίο τοκετό είχε μεγάλη αιμορραγία και χρειάστηκε να μετταγιστεί. Δεν μπόρεσε να θηλάσει το νεογέννητο και έκτοτε δεν είχε πάλι ΕΡ.
- Στην φυσική εξέταση εμφανίζει καλή θρέψη, βράγχος φωνής, βραδυψυχισμό, αλαβάστρινο δέρμα με αποχρωματισμό των θηλών των μαστών, απουσία τρίχωσης μασχαλών και εφηβαίου, σπλαγχνική κατανομή του λίπους και σχετικά χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: TSH=3mIU/L (0.3-3.5), T4=3μg/dl (5-11), FSH=5mIU/L (30-120), LH=3mIU/L, Prolactin=4ng/ml (3-24).

Οι φυσιολογικές τιμές δίνονται στις παρενθέσεις.



# ΟΡΜΟΝΕΣ

- Χημικοί αγγελιαφόροι που παράγονται από εξειδικευμένα εκκρινικά κύτταρα
  - Ενδοκρινής δράση (δράση σε απομακρυσμένα κύτταρα στόχους μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας)
  - Παρακρινής δράση (δράση σε διπλανά κύτταρα)
  - Αυτοκρινής δράση (δράση στο κύτταρο που τις παράγει)
- Χημική δομή
  - Πολυπεπτίδια
  - Γλυκοπρωτεΐνες
  - Στεροειδή
  - Αμίνες



# Νευροενδοκρινική δράση, νευρομεταβιβαστής

## Νευροενδοκρινική δράση:

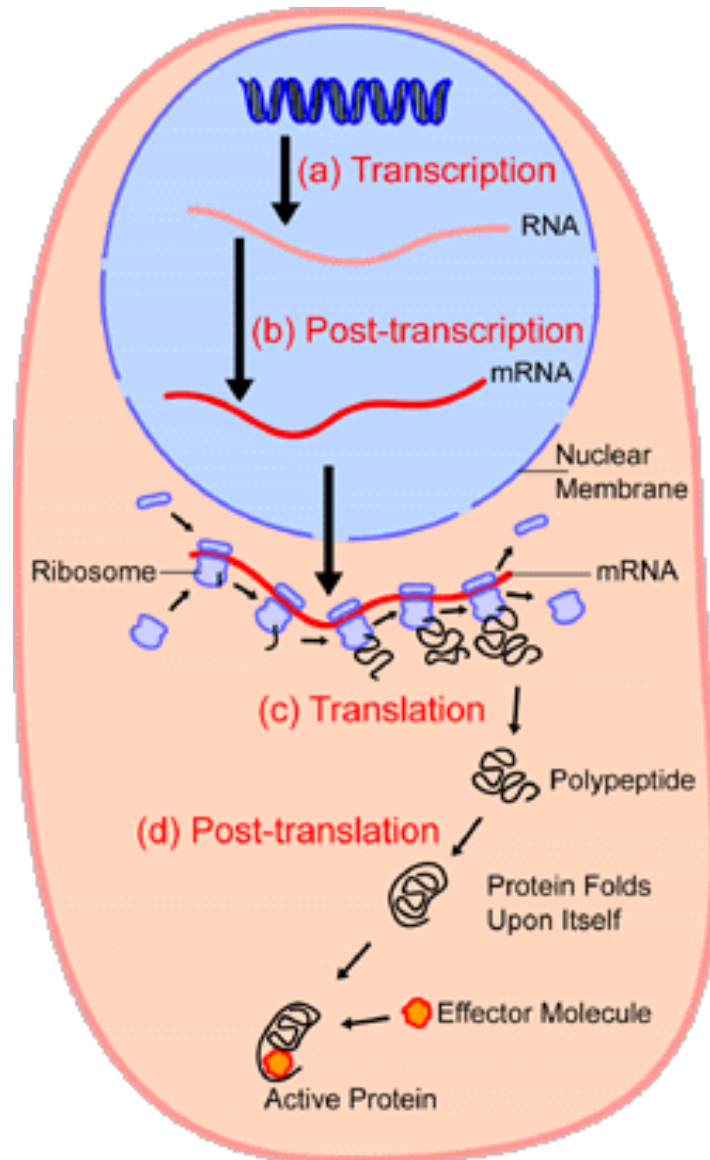
Οι ορμόνες που παράγονται από τα νευρικά κύτταρα περνούν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος να εντοπίσουν τα κύτταρα στόχους που φέρουν τους υποδοχείς τους.

## Νευρομεταβιβαστής:

Οι νευροδιαβιβαστές είναι πεπτίδια-ουσίες που παράγονται από νευρικά κύτταρα που έχουν ως στόχο γειτονικά νευρικά κύτταρα. Διαχέονται στις συναπτικές σχισμές και εντοπίζουν τους υποδοχείς τους στις μετασυναπτικές μεμβράνες.



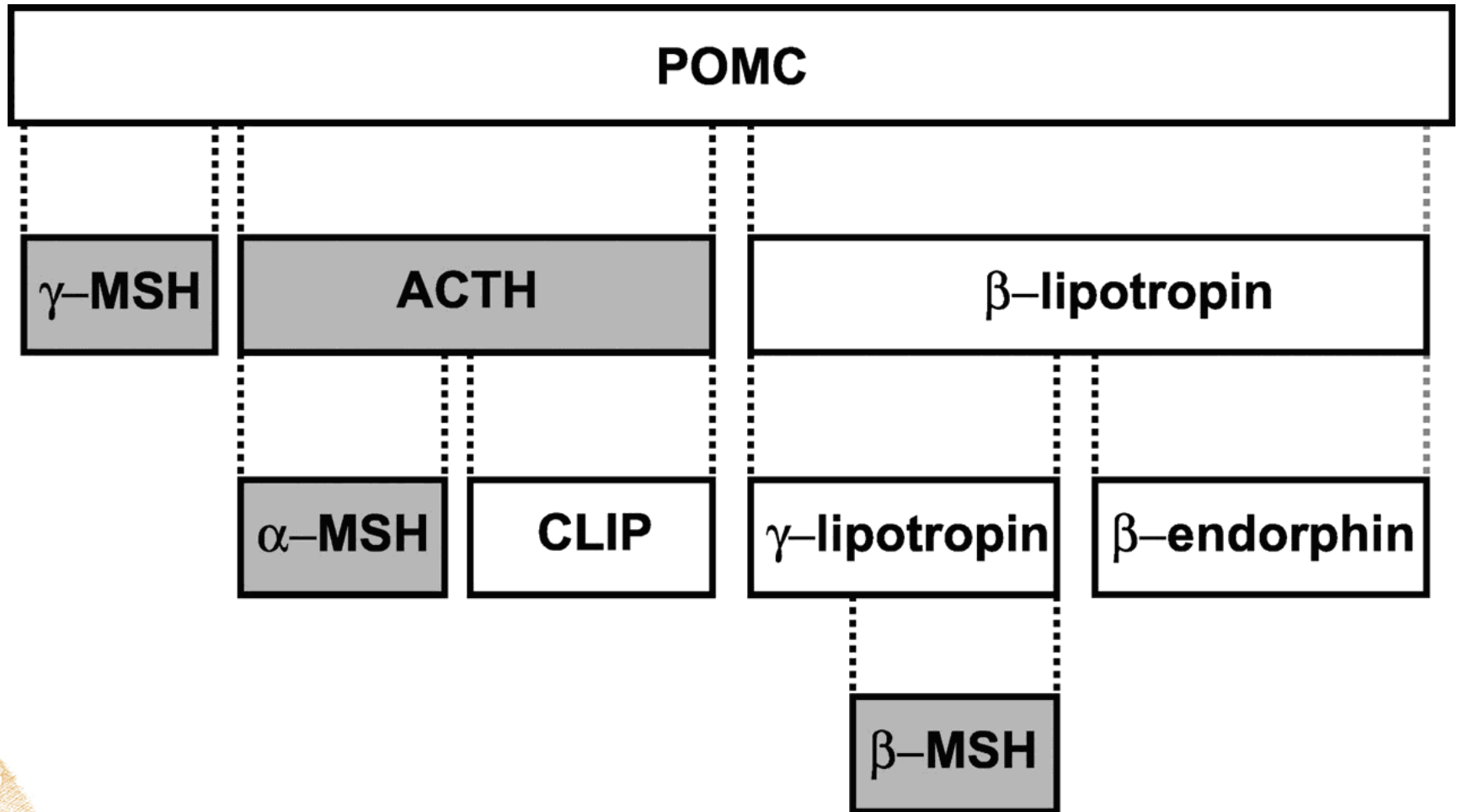
# Σύνθεση πολυπεπτιδικών ορμονών



Η σύνθεση πολυπεπτιδικών ορμονών. Στον πυρήνα γίνεται η μεταγραφή των γονιδίων σε mRNA που υφίσταται μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις ώστε να εξέλθει του πυρήνα. Από εκεί κατευθύνεται στα ριβοσώματα για την μετάφραση κ έπειτα τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις. Μέσω του ενδοπλασματικού δικτύου και του συμπλέγματος Golgi πακετάρονται σε κυστίδια που περιμένουν την είσοδο ιόντων ασβεστίου για να γίνει η σύντηξή τους και η έκκριση των ορμονών.



# Εναλλακτικοί τρόποι επεξεργασίας της προ-οπιομελανοκορτίνης



# Ορμόνες πλάσματος με σημαντικές δεσμευτικές πρωτεΐνες

Ορμόνη	Δεσμευτική(ές) πρωτεΐνη(ες)
Θυροξίνη (T4)	Θυροδεσμευτική σφαιρίνη (TBG) Θυροδεσμευτική προλευκωματίνη (TBPA) Λευκωματίνη
Τριωδοθυρονίνη (T3) (λιγότερο συνδεδεμένη από την T4)	Θυροδεσμευτική σφαιρίνη (TBG) Λευκωματίνη
Κορτιζόλη	Σφαιρίνη σύνδεσης της κορτιζόλης (CBG)
Τεστοστερόνη, οιστραδιόλη	Σφαιρίνη σύνδεσης των ορμονών του φύλου (SHBG)
Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας –I (IGF-I)	Πρωτεΐνες σύνδεσης του IGF (κυρίως IGF–BP3)





# Χαρακτηριστικά διαφορετικών ορμονικών συστημάτων

	Πεπτίδια και κατεχολαμίνες	Στεροειδή και ορμόνες θυρεοειδοσούς
Δεσμευτική πρωτεΐνη	Μερικές φορές για την αυξητική ορμόνη και τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα	Ναι
Μεταβολές συγκεντρώσεων πλάσματος	Ταχείες μεταβολές	Αργές διακυμάνσεις
Χρόνος ημιζωής πλάσματος	Μικρός (δευτερόλεπτα με λεπτά)	Μεγάλος (λεπτά με ημέρες)
Τύποι υποδοχέων	Κυτταρική μεμβράνη	Ενδοκυττάριοι
Μηχανισμός	Ενεργοποίηση προσχηματισμένων ενζύμων	Διέγερση πρωτεϊνικής σύνθεσης
Έκκριση	Εκκριτικά κοκκία Βασική έκκριση και κατά αιχμές	Ταχεία άμεση δίοδος Σχετιζόμενη με το ρυθμό έκκρισης
Ταχύτητα δράσης	Ταχεία (δευτερόλεπτα με λεπτά)	Βραδεία (ώρες με ημέρες)



# Μεμβρανικοί υποδοχείς

Υπάρχουν τα εξής είδη μεμβρανικών υποδοχέων:

A) Υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες και ενεργοποιούν τις PKA και PKC με τελικό στόχο την φωσφορυλίωση διαφόρων πρωτεϊνών και την μεταγραφή γονιδίων.

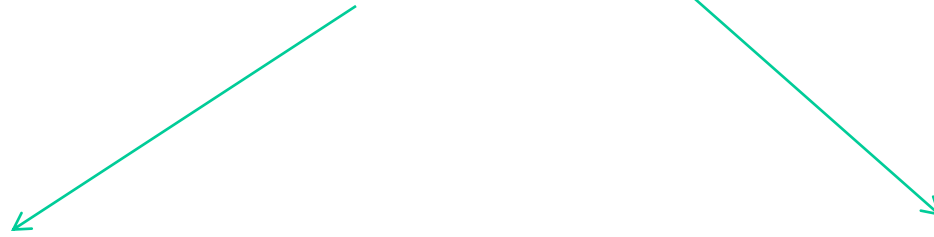
B) Υποδοχείς κυτταροκινών που διμερίζονται συνδεδεμένες με τους σγωνιστές τους και ενεργοποιούν το JAK/STAT μονοπάτι προς μεταγραφή γονιδίων.

Γ) Υποδοχείς με δράση κινάσης τυροσίνης που μετά την ενεργοποίησή τους μέσω του μονοπατιού των ras και των MAP κινασών οδηγούν σε μεταγραφή γονιδίων για παραγωγή πρωτεϊνών.

Δ) Υποδοχείς που διμερίζονται και ενεργοποιούν τις Smads που διμερίζονται και λειτουργούν σαν μεταγραφικοί παράγοντες.



# Διάφοροι τύποι υποδοχέων

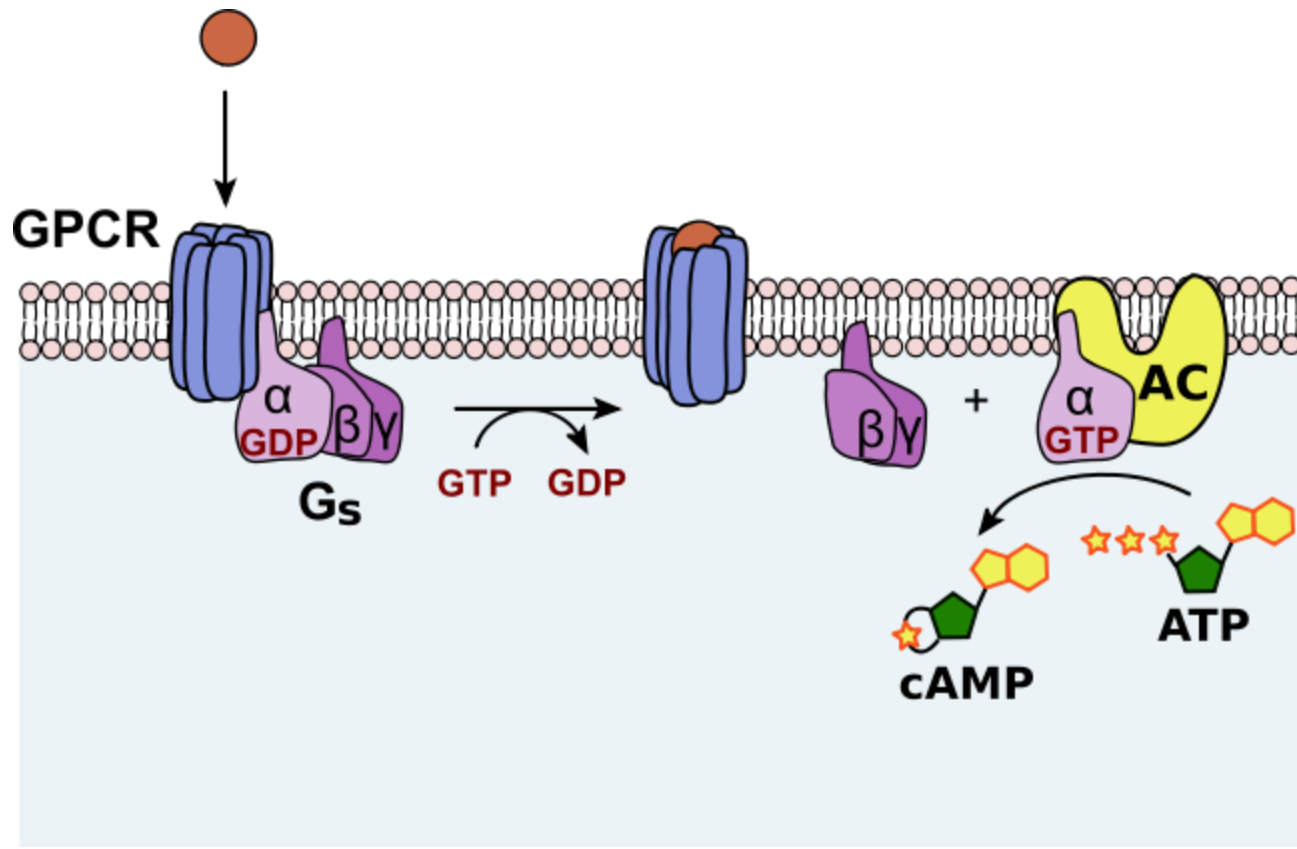


**Μεμβρανικοί  
υποδοχείς με  
όλα τα είδη που  
προαναφέρθηκαν**

**Ενδοκυττάρια  
υποδοχείς π.χ.  
υποδοχείς  
στεροειδών  
ορμονών**



# Υποδοχείς που δρουν σε σύζευξη με τις G-πρωτεΐνες



# Υποδοχείς που δρουν σε σύζευξη με τις G- πρωτεΐνες – αδενυλική κυκλάση

ACTH

Αγγειοτενσίνη II

Καλσιτονίνη

Κατεχολαμίνες

CRH

FSH

HCG

LH

PTH

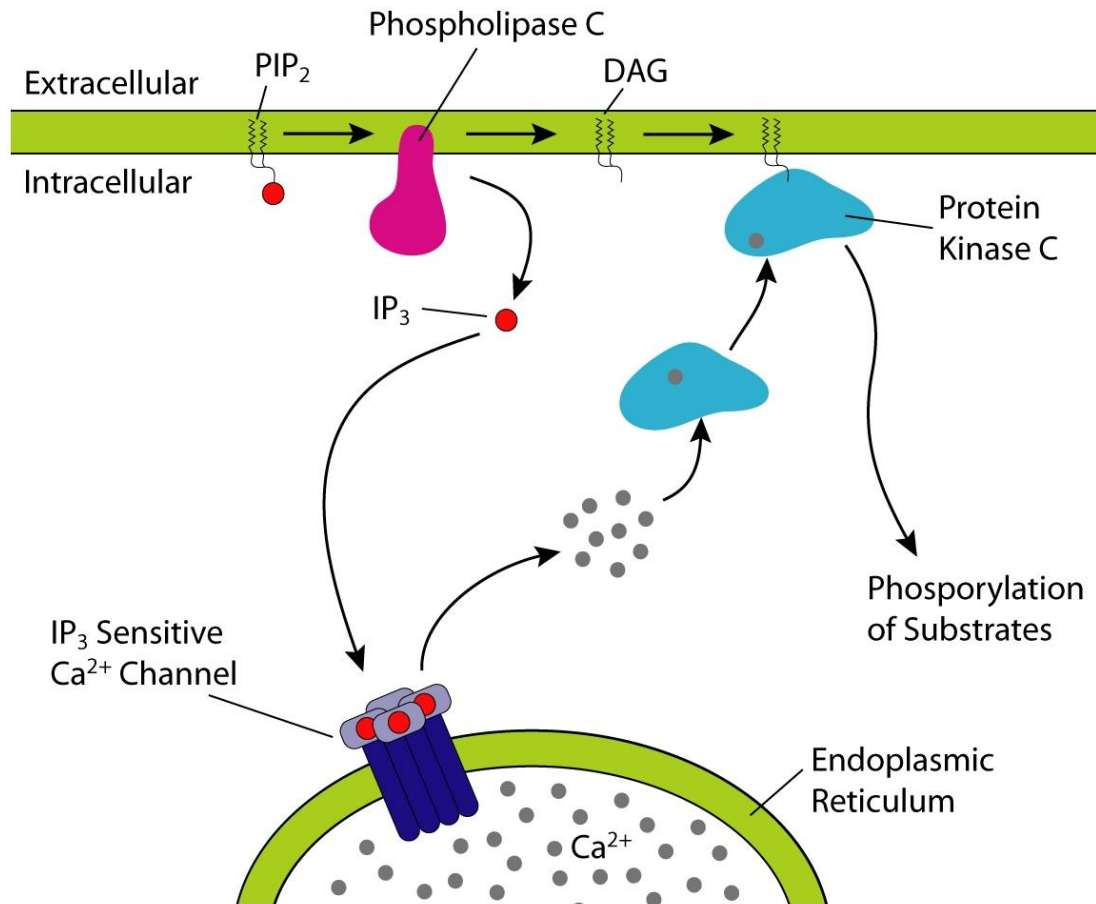
TSH

Σωματοστατίνη

Γλυκαγόνη



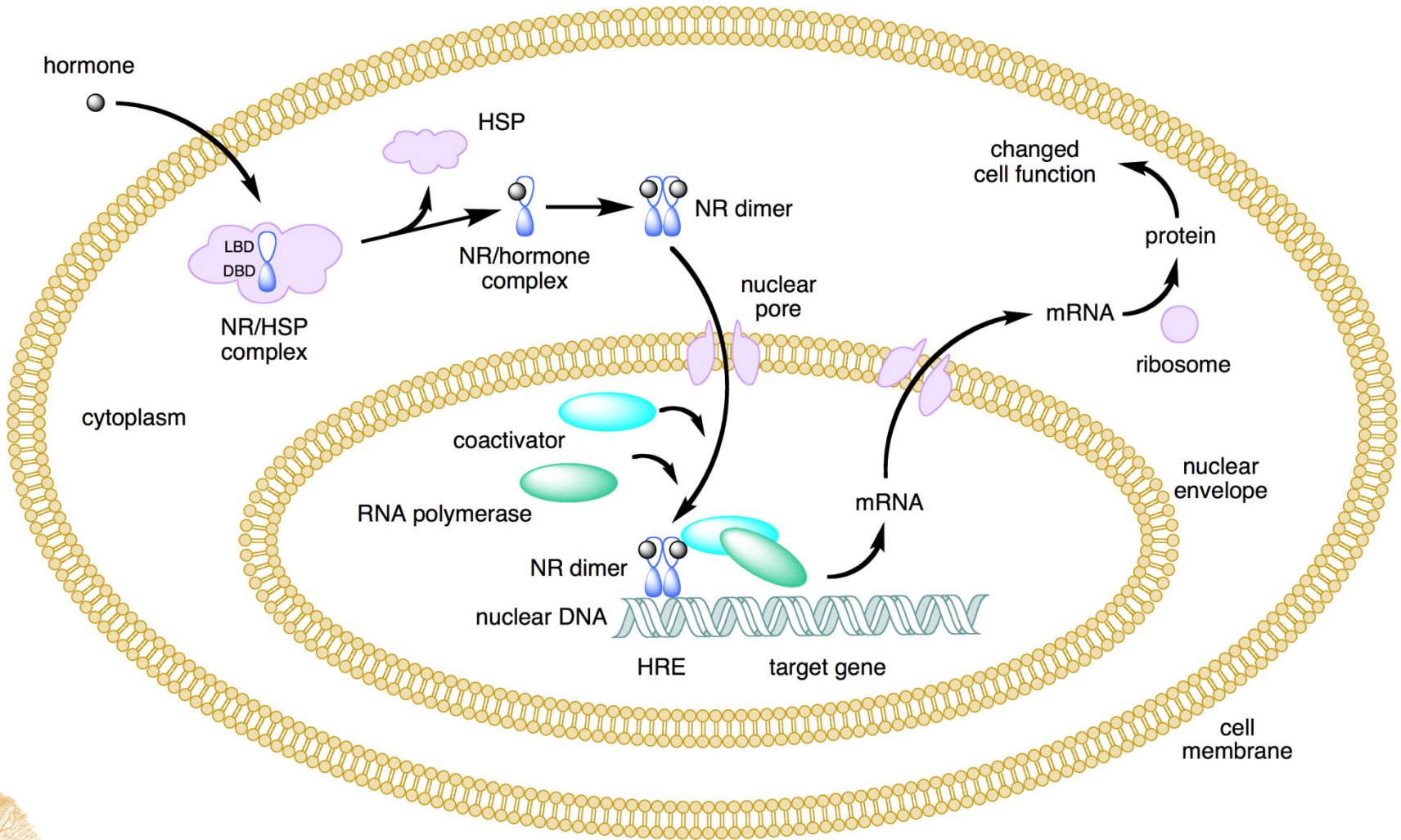
# Υποδοχείς που δρουν σε σύζευξη με τις G-πρωτεΐνες και την φωσφολιπάση-C



Αγγειοτενσίνη II  
(λεία μυικά κύτταρα)  
Κατεχολαμίνες (α-  
υποδοχέας)  
GnRH  
GHRH  
TRH

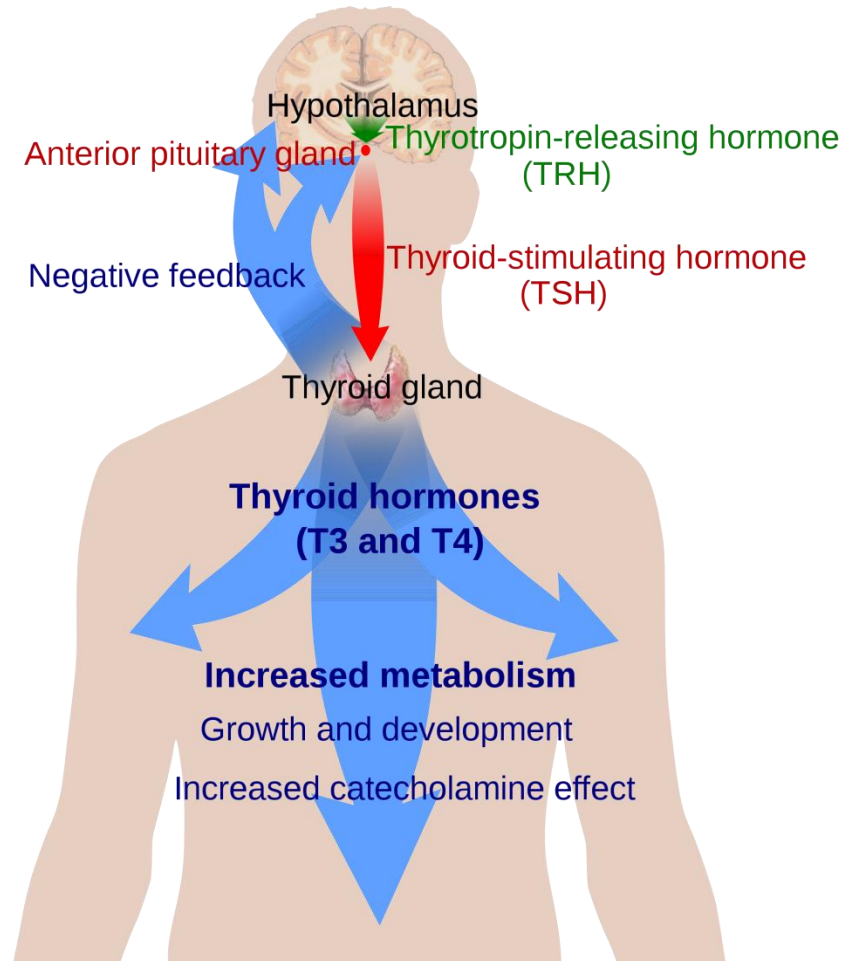


# Δράση στεροειδών ορμονών



# Άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – θυρεοειδούς (παλίνδρομη ρύθμιση)

## Thyroid system





# Ιστορικό

Ενδοκρινικό νόσημα:

Ατομικό, οικογενειακό και  
κοινωνικό ιστορικό

Ατομικό ιστορικό:

- Προηγηθήσες κυήσεις
- Χειρουργικές επεμβάσεις
- Ακτινοβολία
- Έκθεση σε φάρμακα
- Κατά την παιδική ηλικία  
ορόσημα της ανάπτυξης και  
αύξηση

Οικογενειακό ιστορικό

- Αυτοάνοσου νοσήματος
- Ενδοκρινοπάθειας-  
νεοπλάσματα

- Σημαντική υπέρταση
- Διαβήτης

Οικογενειακές λεπτομέριες:

- Ύψος
- Βάρος
- Συνήθειες σώματος
- Αύξηση τριχών
- Ηλικιακή και φυλετική  
ανάπτυξη

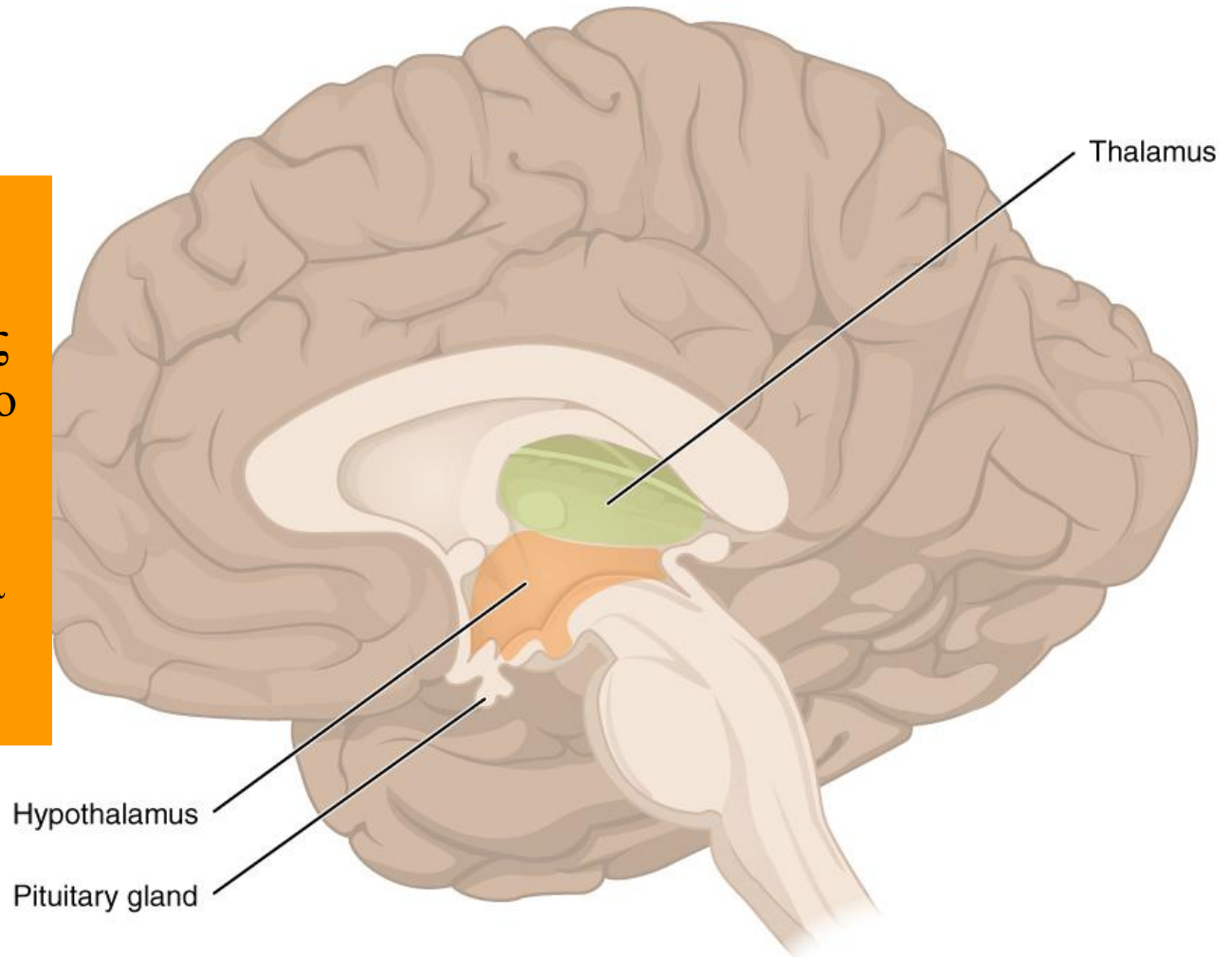
Κοινωνικό ιστορικό

- Χρήση οινόπνεύματος
- Κατάχρηση φαρμάκων
- Δίαιτα

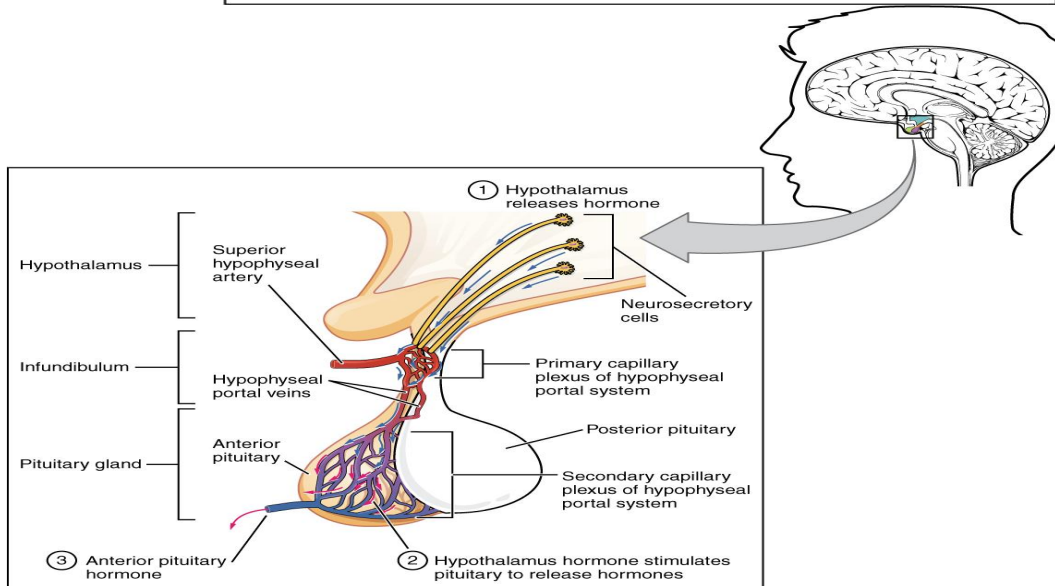
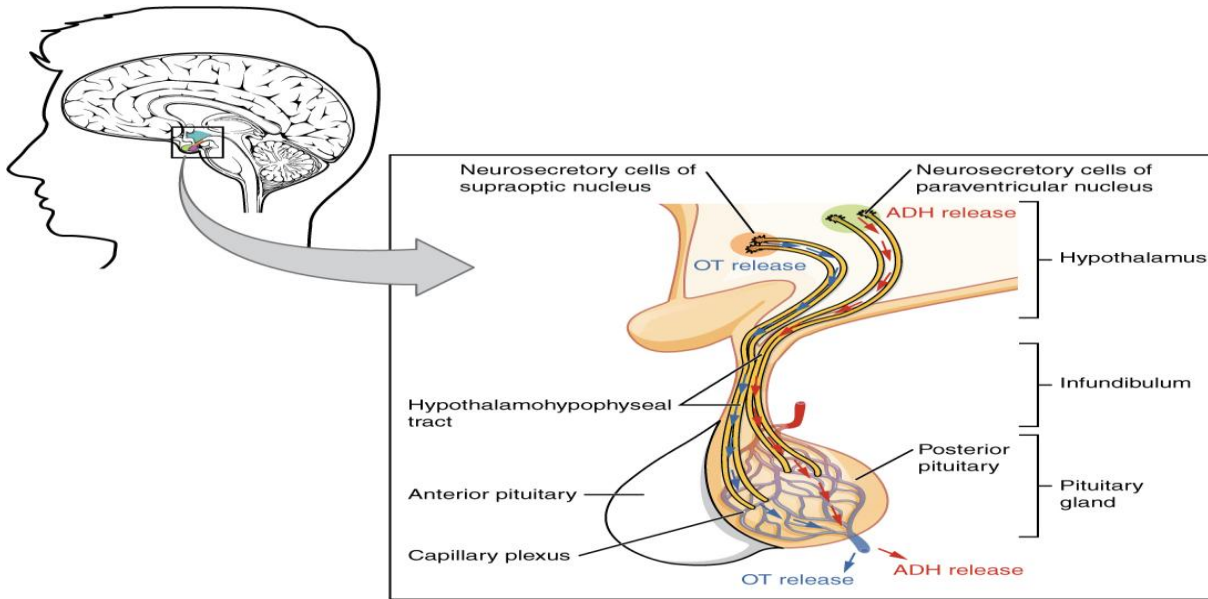


# Υπόφυση – Σχέση με τον διάμεσο εγκέφαλο

Η υπόφυση κρέμεται από τη χοάνη της υπόφυσης στο έδαφος της τρίτης κοιλίας, στο πρόσθιο τμήμα του διάμεσου εγκεφάλου. Μπροστά εντοπίζεται το οπτικό χίασμα και πίσω τα μαστία.



# Υπόφυση – Σχέση με τον υποθάλαμο



Η λειτουργία της υπόφυσης ελέγχεται άμεσα από τον υποθάλαμο. Ο υποθάλαμος είναι τμήμα του διάμεσου εγκεφάλου, έχει σφηνοειδές σχήμα, εκτείνεται από την περιοχή του οπτικού χιάσματος έως το οπίσθιο τμήμα των μαστίων και σχηματίζει το πλάγιο έξω τοίχωμα της τρίτης κοιλίας.



# Ταξινόμηση πυρήνων του υποθαλάμου (2)

## Ραχιαία (οπίσθια) περιοχή:

πυρήνας της φακοειδούς  
αγκύλης

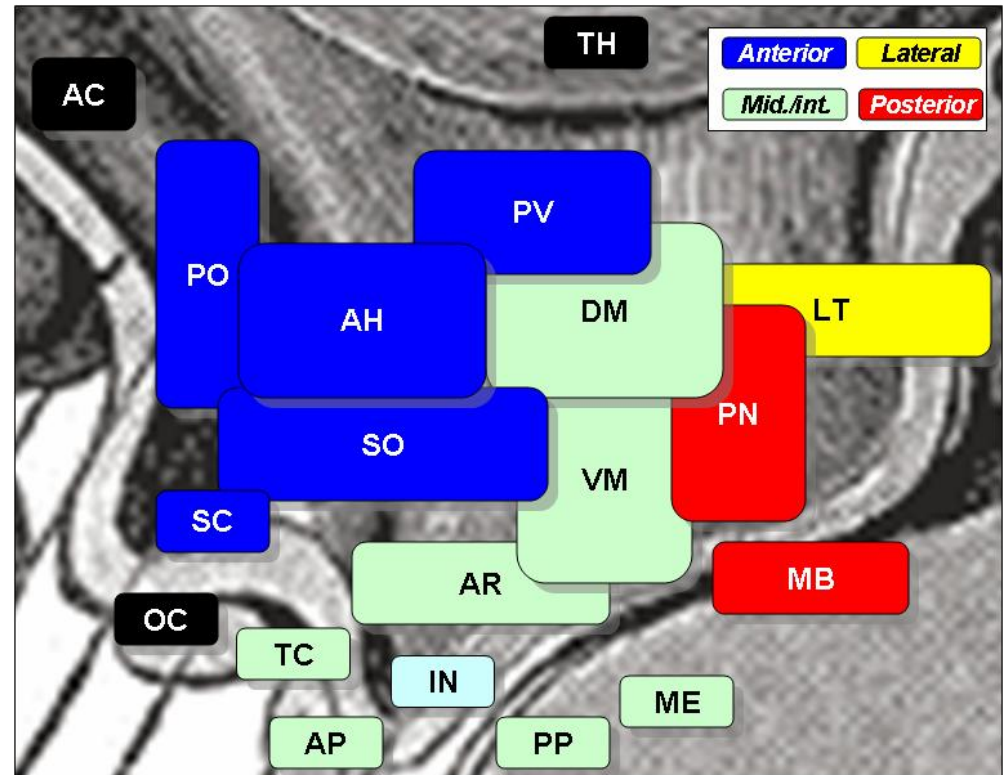
## Κοιλιακή (πρόσθια) περιοχή:

έσω και έξω προοπτικοί  
πυρήνες

υπεροπτικός πυρήνας  
παρακοιλιακοί πυρήνες  
πρόσθιος θαλαμικός  
πυρήνας

## Μέση περιοχή:

τοξοειδής πυρήνας  
πυρήνες του φύματος  
έξω υποθαλαμική  
περιοχή

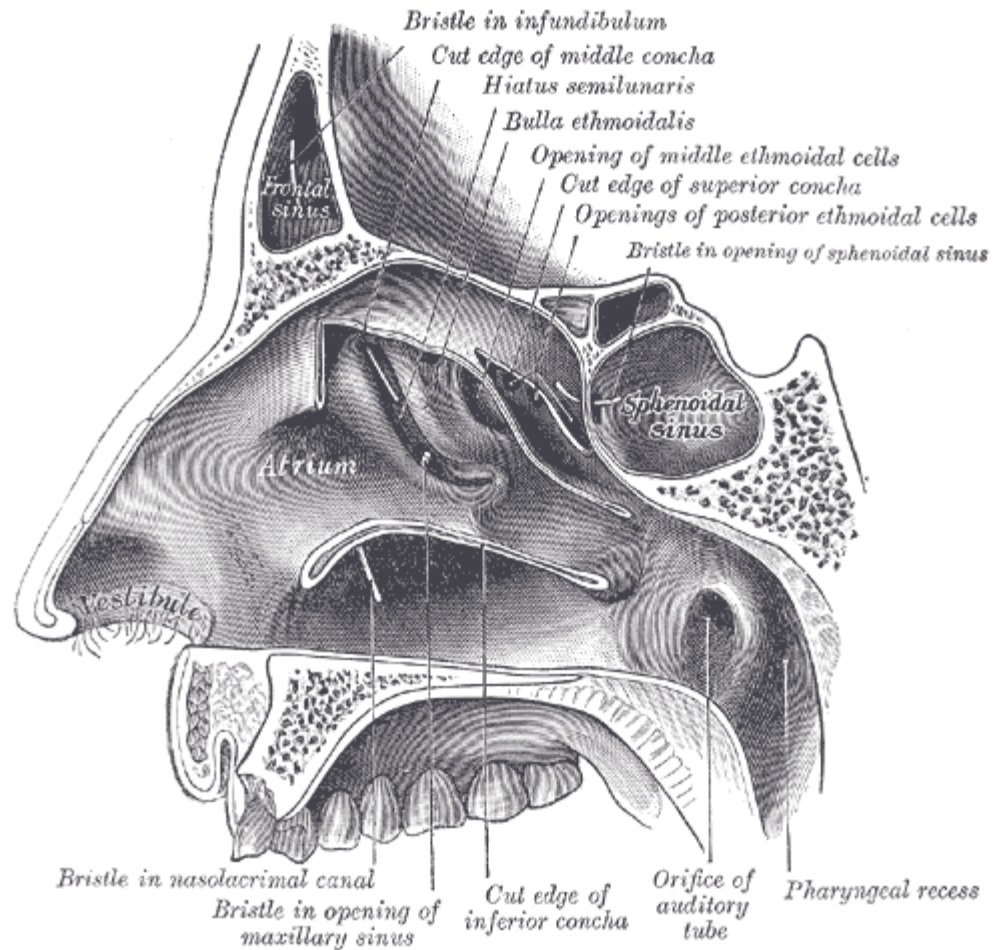


Πυρήνες υποθαλάμου

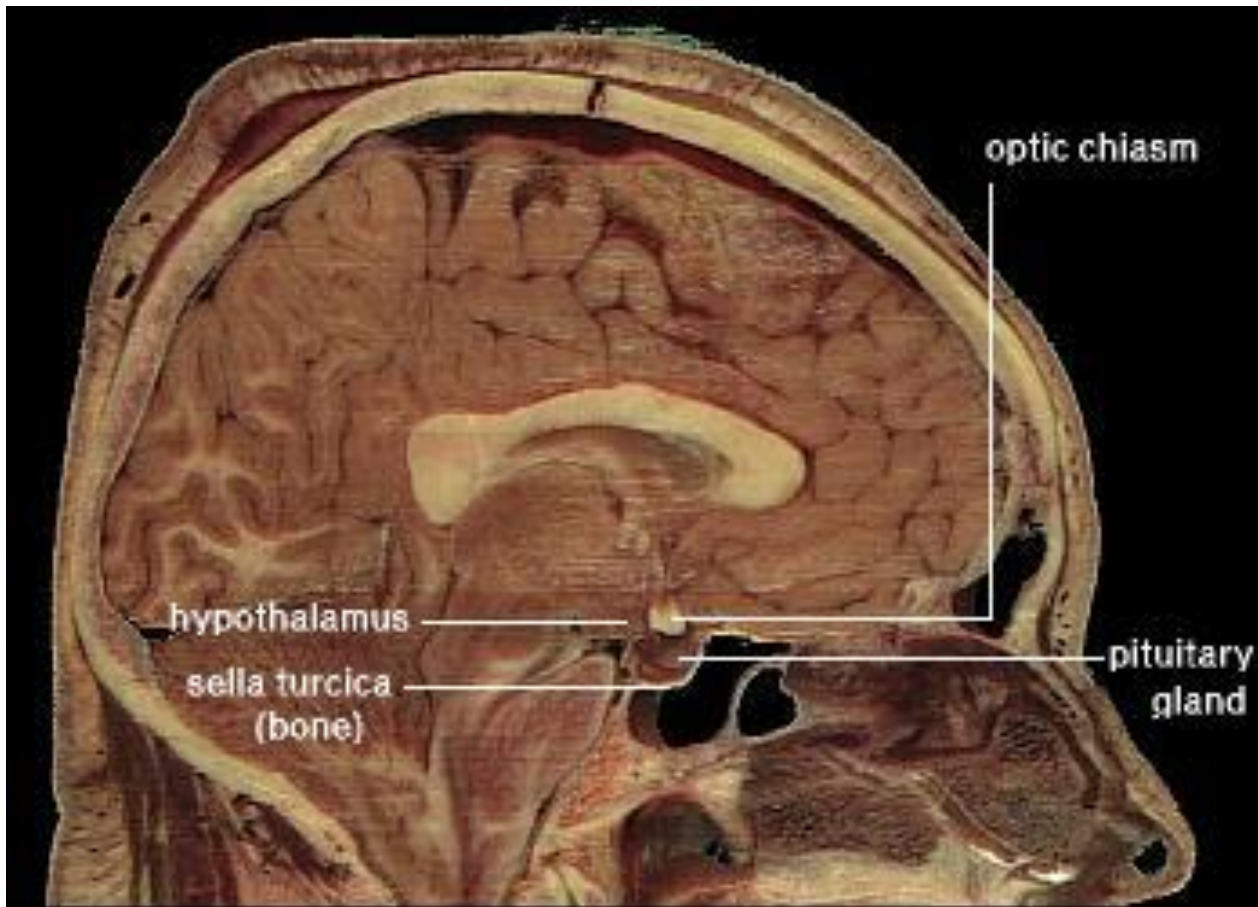


# Υπόφυση – Σχέση με το σφηνοειδές οστό

Η υπόφυση εντοπίζεται μέσα στο τουρκικό εφίπιο που σχηματίζεται στο σώμα του σφηνοειδούς οστού, στο μέσο κρανιακό βόθρο.



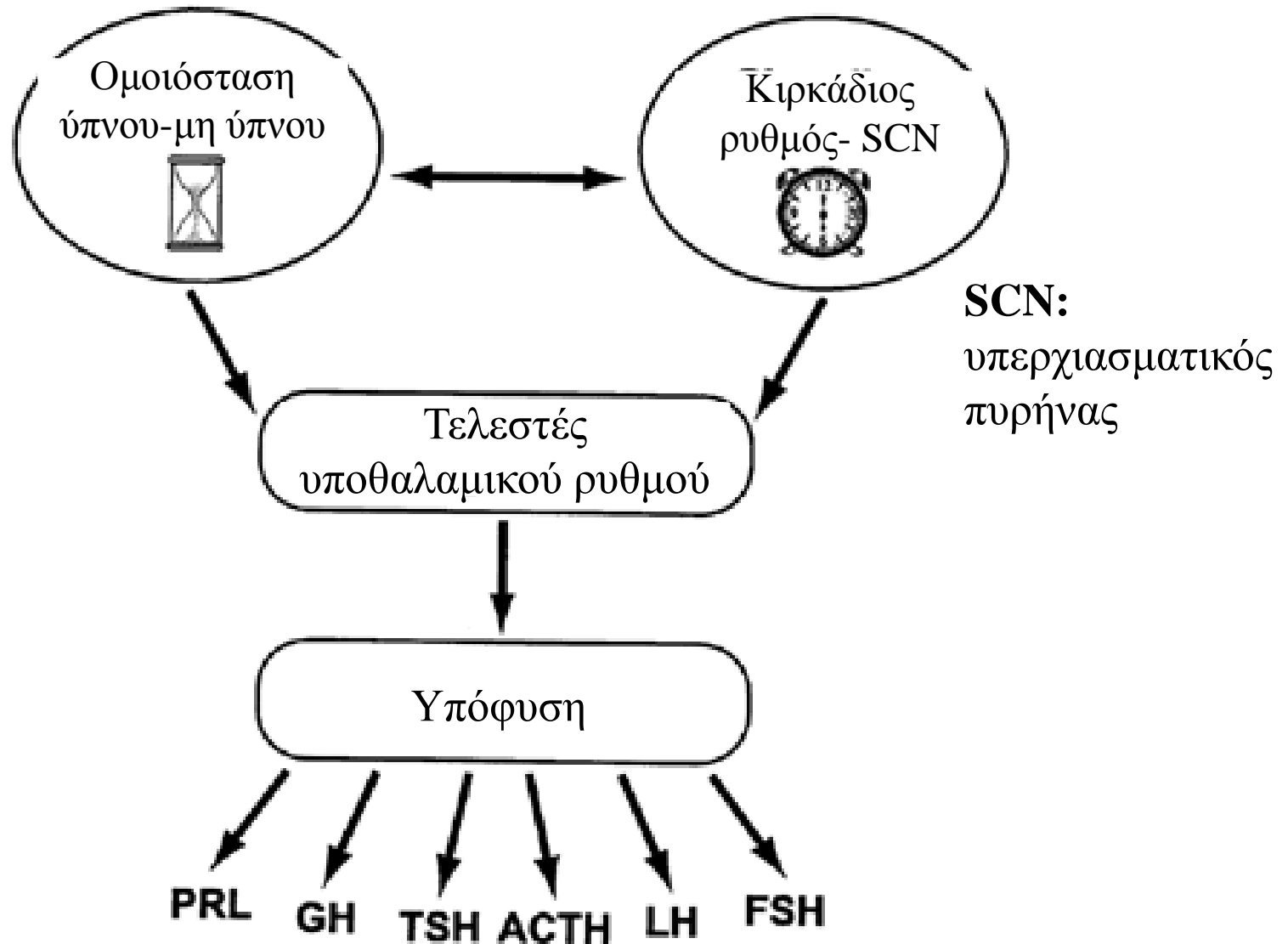




Οβελιαία τομή του ανθρώπινου εγκεφάλου όπου επισημαίνονται βασικές δομές του ενδοκρινικού συστήματος



# Ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα-υποθάλαμος- υπόφυση



# Εκλυτικές ορμόνες υποθαλάμου και ορμόνες υπόφυσης

## Hypothalamus

Thyrotropin-releasing hormone  
Dopamine  
Growth hormone-releasing hormone  
Somatostatin  
Gonadotropin-releasing hormone  
Corticotropin-releasing hormone  
Oxytocin  
Vasopressin

## Thyroid

Triiodothyronine  
Thyroxine

## Pineal gland

Melatonin

## Pituitary Gland

### Anterior pituitary

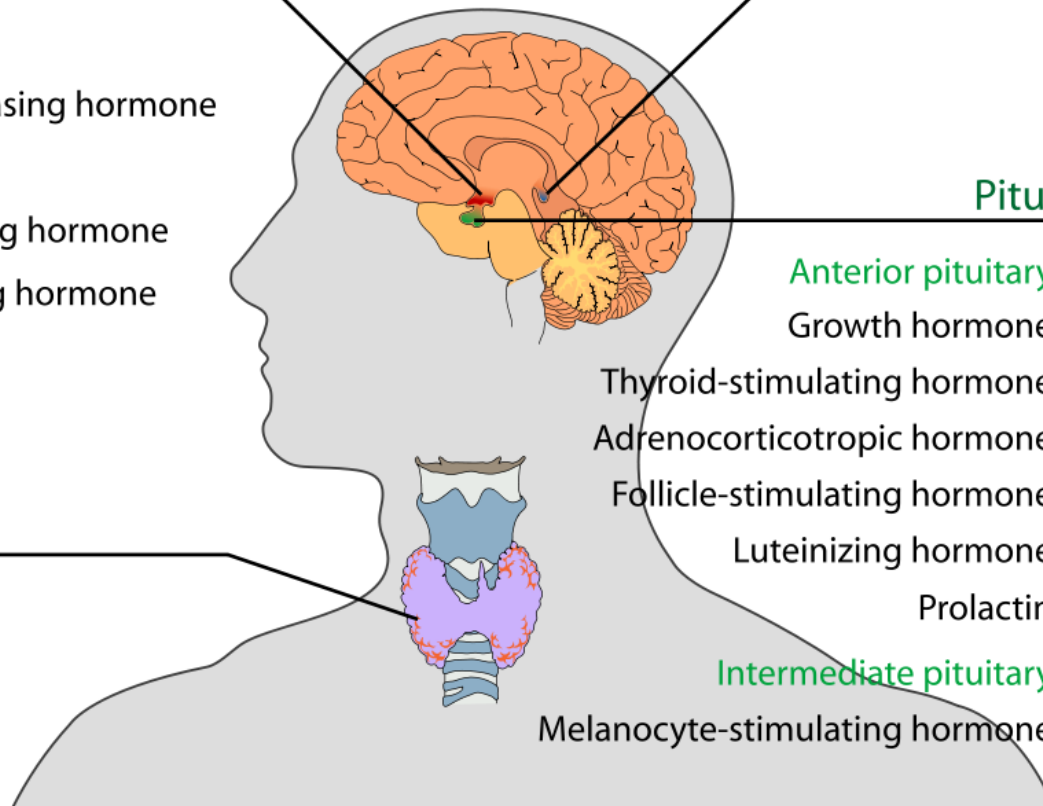
Growth hormone  
Thyroid-stimulating hormone  
Adrenocorticotrophic hormone  
Follicle-stimulating hormone  
Luteinizing hormone  
Prolactin

### Posterior pituitary

Oxytocin  
Vasopressin  
Oxytocin (stored)  
Anti-diuretic hormone (stored)

### Intermediate pituitary

Melanocyte-stimulating hormone



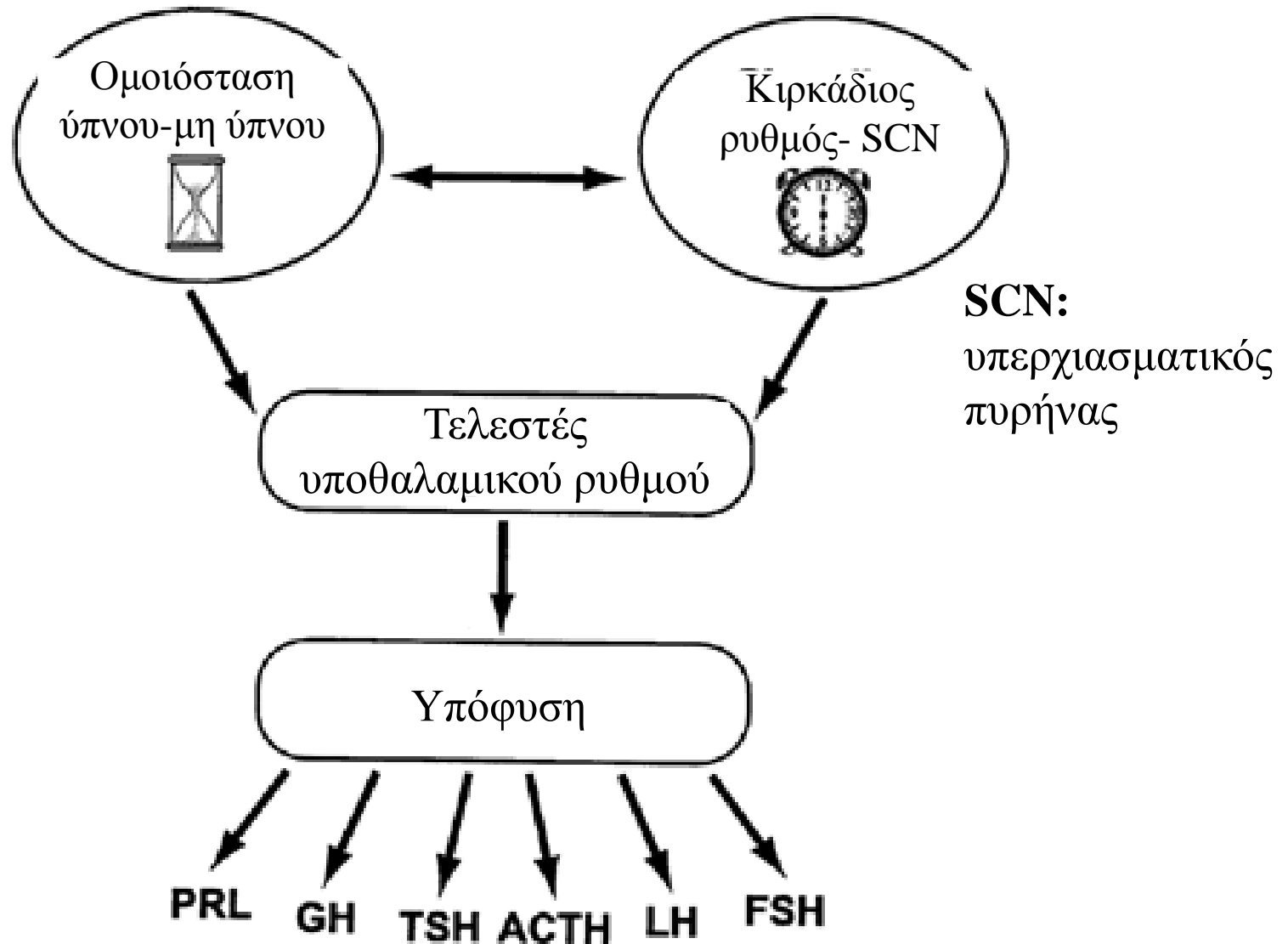


# Ονοματολογία και βιοχημεία των υποθαλαμικών, υποφυσιικών και περιφερικών ορμονών

Ορμόνες του υποθαλάμου	Ορμόνες της υπόφυσης	Περιφερικές ορμόνες
Ορμόνη έκκλυσης των γοναδοτροπινών (GnRH, LHRH) (Δεκαπεπτίδιο)	Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) (Πεπτίδια δύο αλύσσεων α,β)	Οιστρογόνα / ανδρογόνα (Στεροειδής δακτύλιος)
Ανασταλτικός παράγοντας της προλακτίνης (PIF – ντοπαμίνη) (Αμίνη)	Προλακτίνη (PRL) (Πεπτίδιο μονής αλύσσης)	–
Ορμόνη έκλυσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH) (Πεπτίδιο)	Αυξητική ορμόνη (GH) (Πεπτίδιο)	Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας I (IGF-I) (Πεπτίδιο)
Σωματοστατίνη (GHRH) (Κυκλικό πεπτίδιο)		
Ορμόνη έκλυσης της θυρεοειδοτρόπου (TRH) (Τριπεπτίδιο)	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) (Πεπτίδιο δύο αλύσσεων α,β)	Θυροξίνη (T4), τριωδοθυρονίνη (T3) (Θυρονίνες)
Ορμόνη έκλυσης της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου (CRH) (Πεπτίδιο μονής αλύσσης)	Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH) (Πεπτίδιο μονής αλύσσης)	Κορτιζόλη (Στεροειδής δακτύλιος)
Αντιδιουρητική ορμόνη ADH (Εννεαπεπτίδιο)	–	–
Ωκυτοκίνη (Εννεαπεπτίδιο)	–	

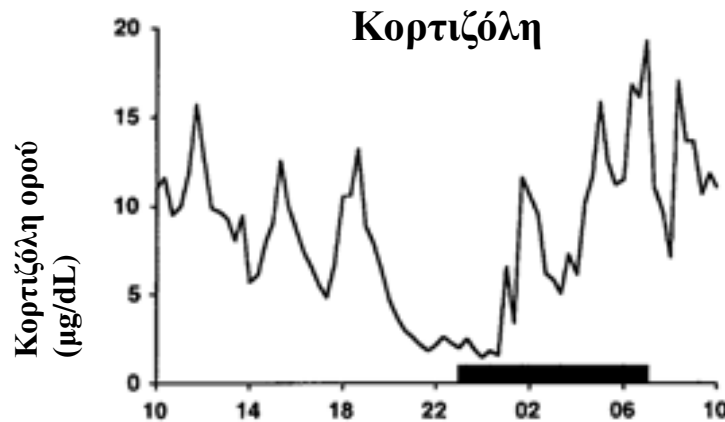


# Ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα-υποθάλαμος-υπόφυση

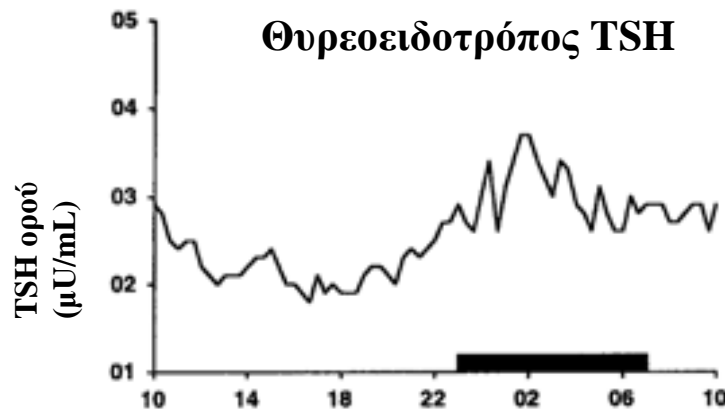


# Ημερονύχτιοι ρυθμοί και κατά ώσεις έκκριση υποφυσιακών ορμονών

## Ύπνος



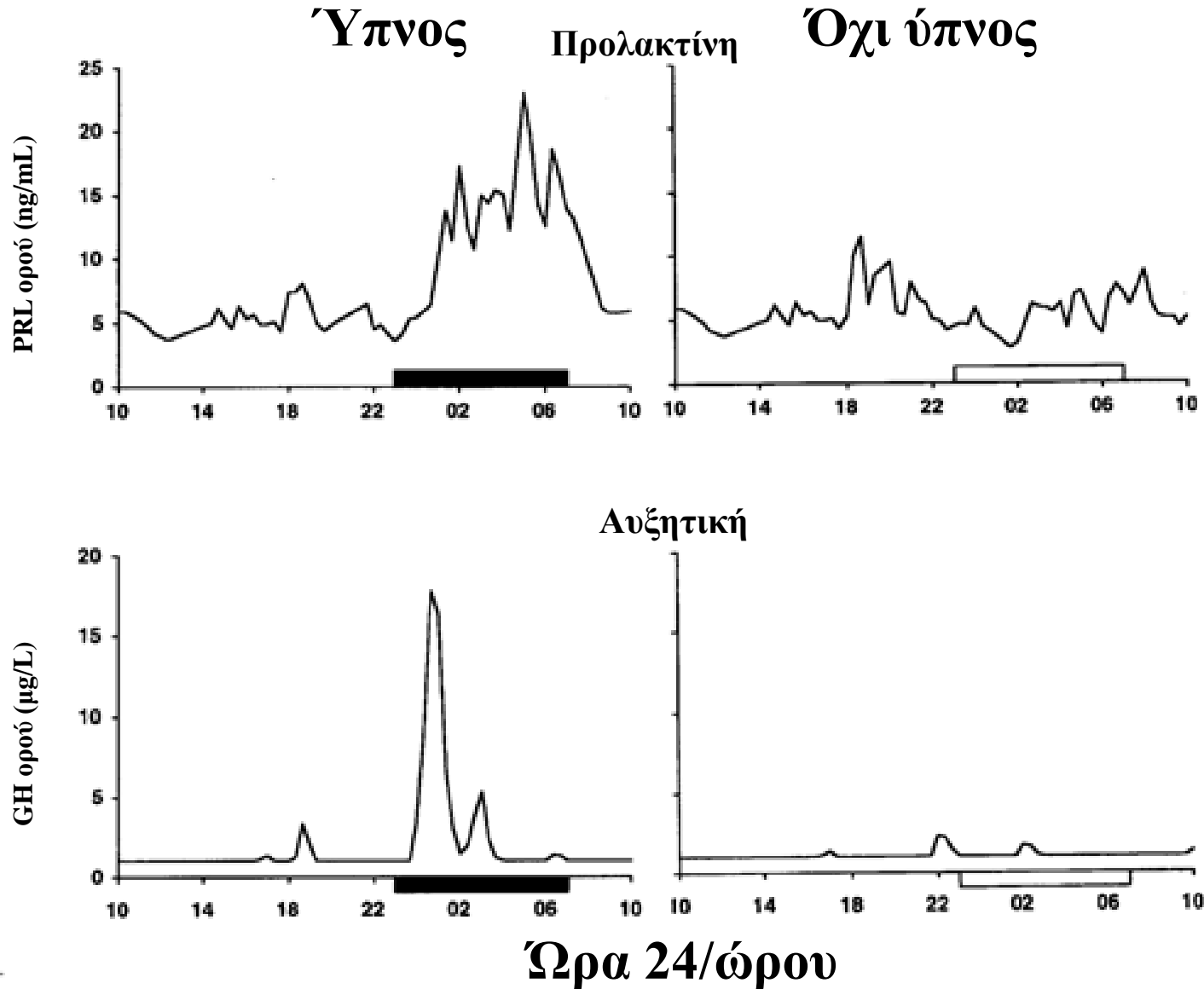
Πολύ χαμηλές τιμές κορτιζόλης τα μεσάνυχτα, υψηλές τις πρωινές ώρες



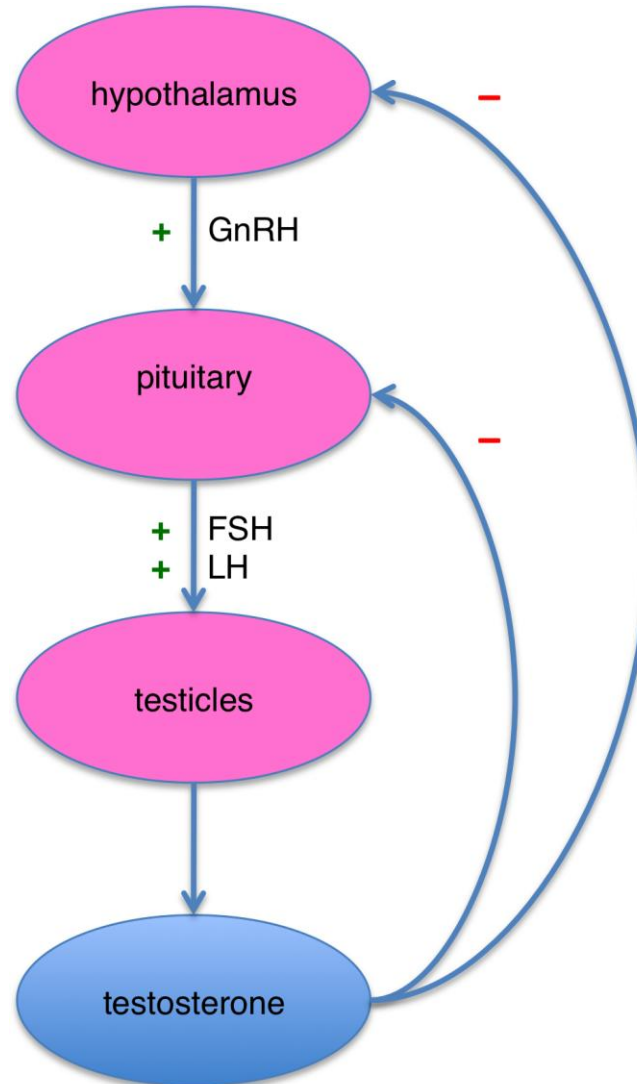
Ώρα 24/ώρου



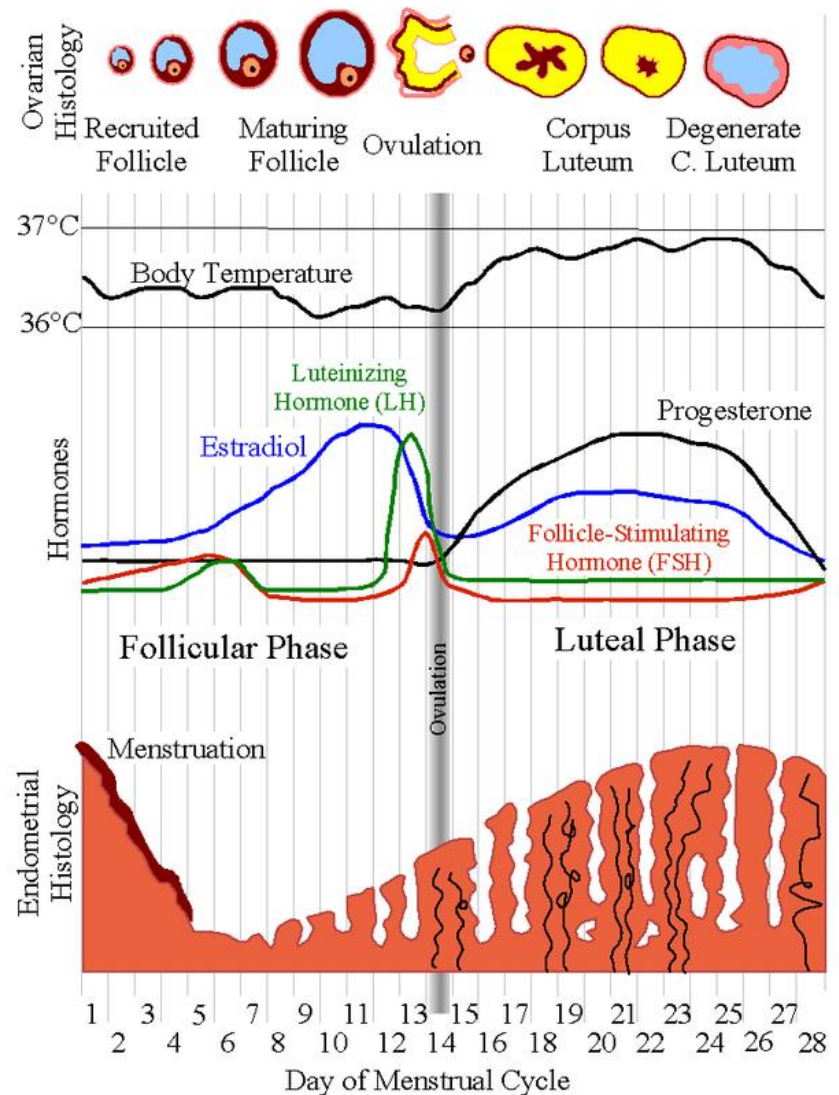
# Ημερονύχτιοι ρυθμοί και κατά ώσεις έκκριση υποφυσιακών ορμονών



# Άξονες: Υποθάλαμος-Υπόφυση-Όρχεις



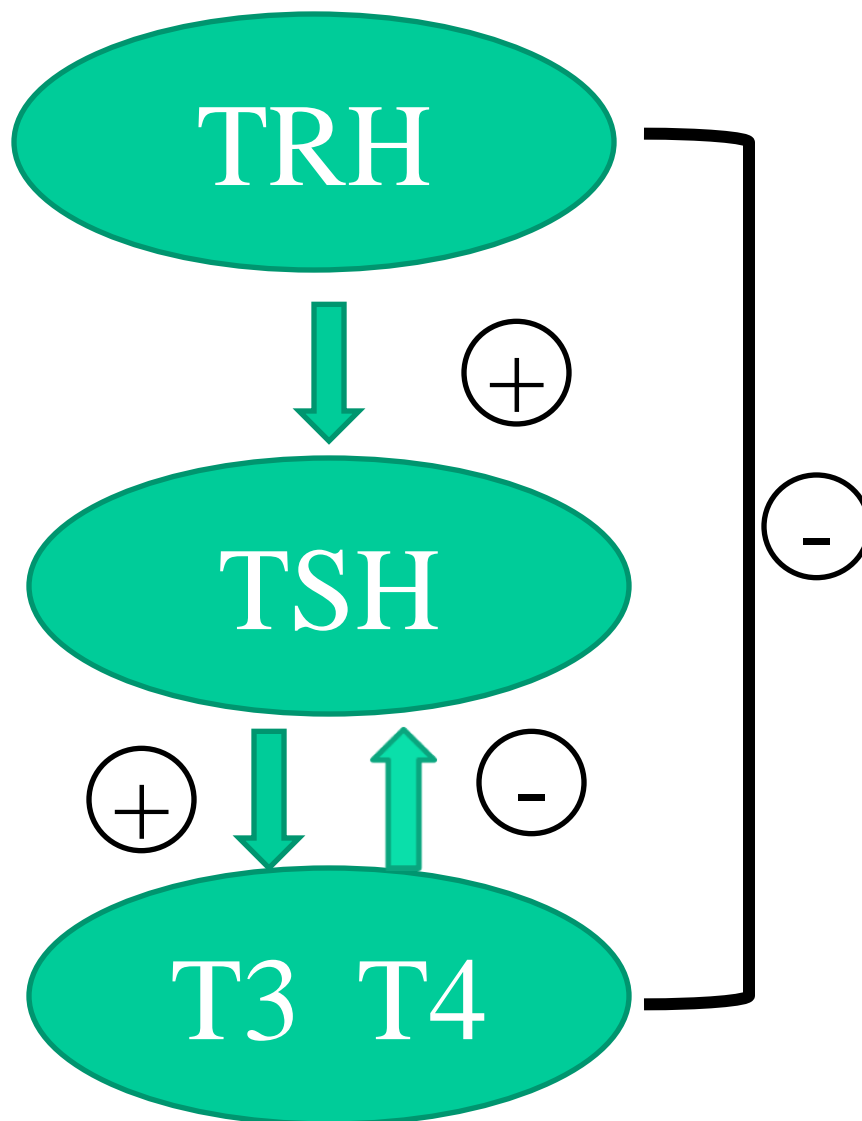
# Μεταβολές των ορμονών και του ωοθυλακίου κατά τον εμμηνορυσιακό κύκλο



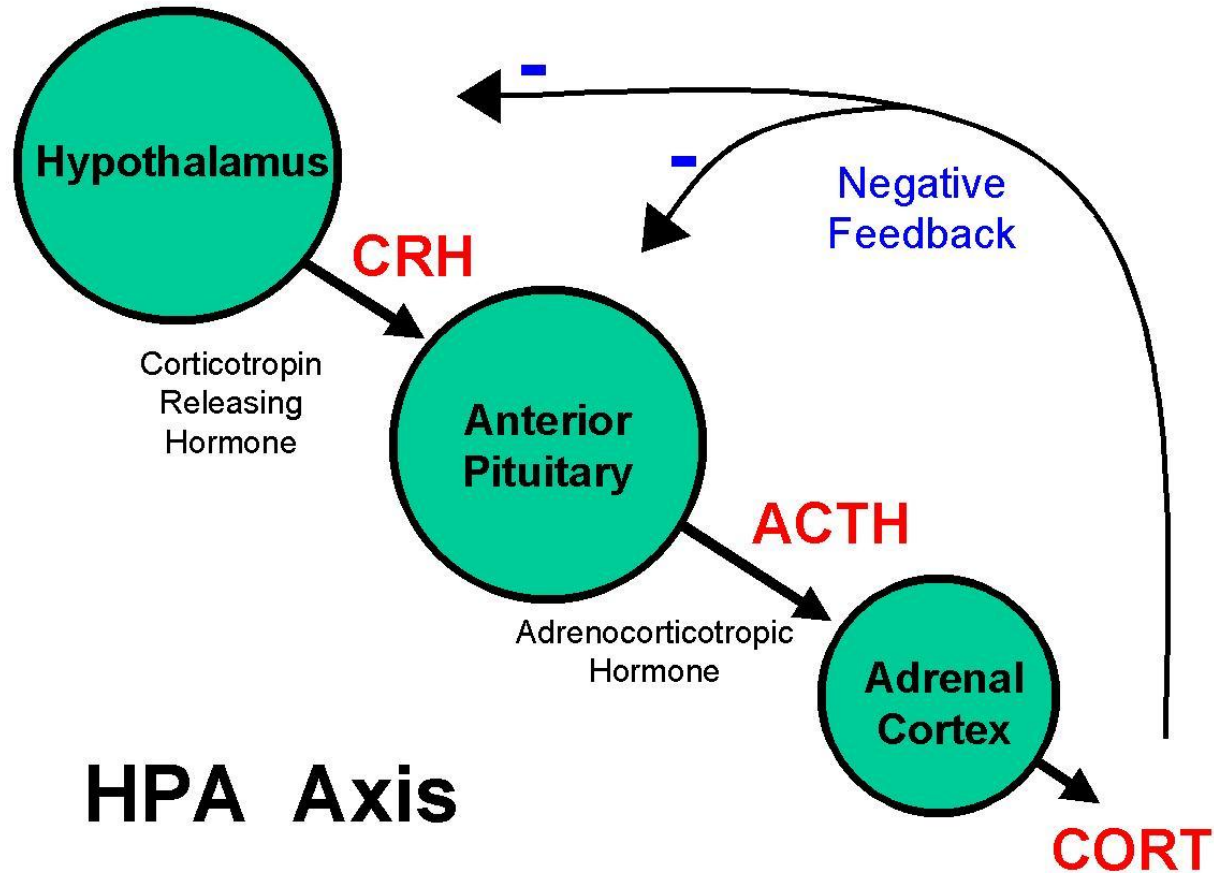
*(Average values. Durations and values may differ between different females or different cycles.)*



# Άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Θυρεοειδής

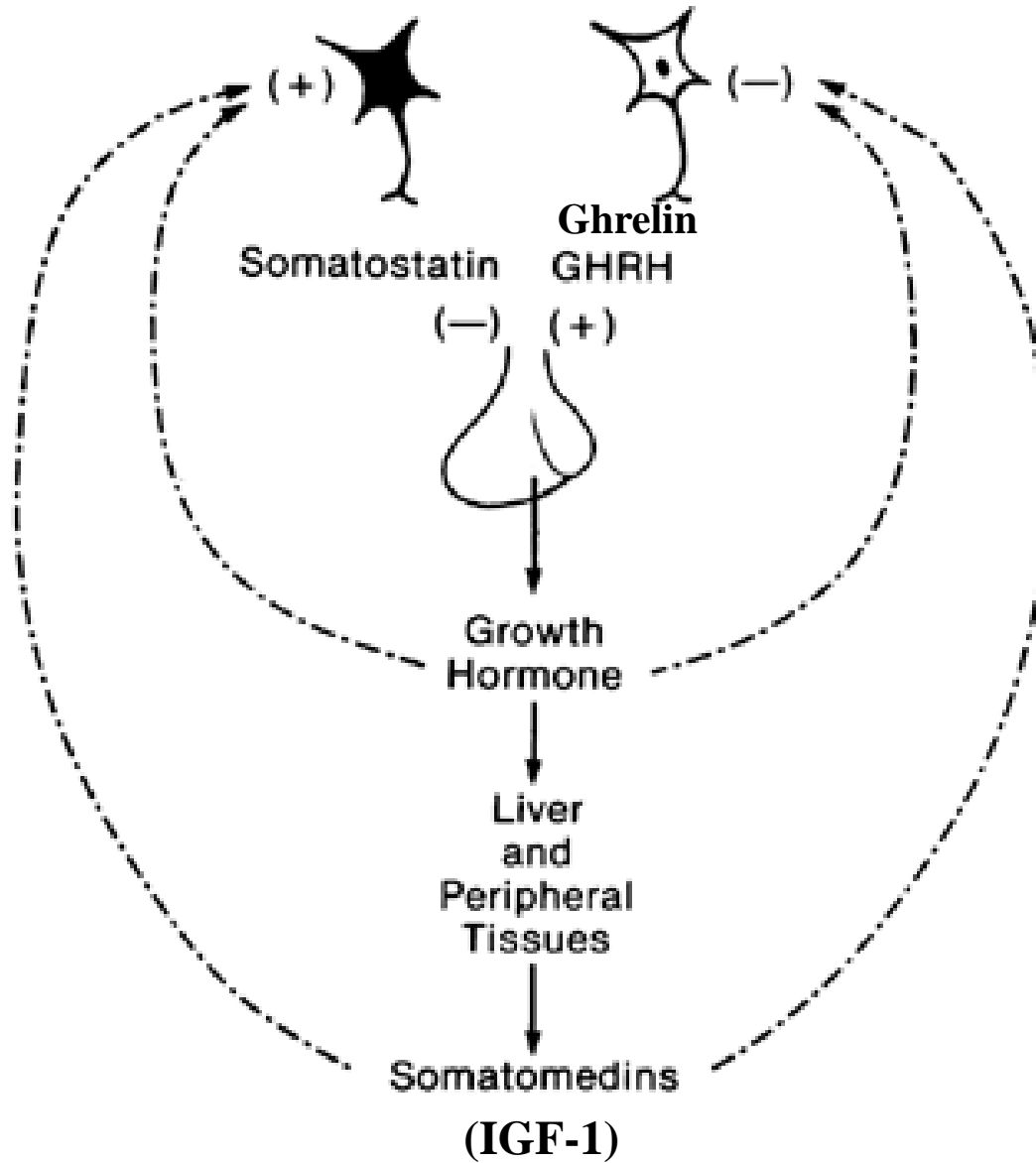


# Άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια





# Άξονας GH – IGF-1



# ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ/ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- Α. ΤΟΠΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΛΟΓΩ ΟΓΚΟΥ
- Β. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΕΚΚΡΙΣΗ
- Γ. ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΚΚΡΙΣΗ
- Δ. ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ
- Ε. ΤΥΧΑΙΟ ΕΥΡΗΜΑ



# ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ/ΥΠΟΦΥΣΗΣ

## A. ΤΟΠΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΛΟΓΩ ΟΓΚΟΥ

- Επέκταση προς τα άνω
  - Πίεση του χιάσματος: απώλεια αντίληψης ερυθρού, διαταραχή των οπτικών πεδίων (αμφικροταφική ημιανοψία, ή άνω κροταφικού 4/μορίου, σκότωμα, τύφλωση).
  - Πίεση του μίσχου της υπόφυσης και διακοπή της επικοινωνίας υποθαλάμου-υπόφυσης, υπερπρολακτιναιμία.
  - Σπάνια υδροκέφαλος.
- Επέκταση προς τα πλάγια: εκδηλώσεις από τις εγκεφαλικές συζυγίες 3, 4, και 6.
- Επέκταση προς τα κάτω: σφηνοειδή κόλπο και ρινική κοιλότητα, ρινόρροια.
- Έλξη της σκληράς μήνιγγας: κεφαλαλγία  
Υποφυσιακή αποπληξία



# ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ/ΥΠΟΦΥΣΗΣ

## Β. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΕΚΚΡΙΣΗ

- Κλασικά σύνδρομα
  - Μεγαλακρία
  - Υπερπρολακτιναιμία
  - Σύνδρομο Cushing
  - Σπάνια: όγκοι που εκκρίνουν FSH, LH ή TSH

## Γ. ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΚΚΡΙΣΗ

- Πανυποϋποφυσισμός
- Μεμονωμένη ορμονική ανεπάρκεια:
  - GH: κοντό ανάστημα
  - TSH: υποθυρεοειδισμός
  - FSH, LH: υπογοναδισμός
  - ACTH: επινεφριδιακή ανεπάρκεια
  - Προλακτίνη: απουσία γαλουχίας



# ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ/ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- Δ. ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- Διαταραχές θερμορύθμισης
- Διαταραχές δίψας και όρεξης
- Παχυσαρκία
- Άπτοιος διαβήτης
- Διαταραχές ύπνου
- Διαταραχές συμπεριφοράς
- Διαταραχές αυτονόμου νευρικού συστήματος

- Ε. ΤΥΧΑΙΟ ΕΥΡΗΜΑ

- Ακτινογραφία κρανίου, CT, MRI για άλλη αιτία.



# ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΥΠΟΦΥΣΗΣ-ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ

## A. ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 1. Ανεπάρκεια φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH)

- Βραχεία δοκιμασία ACTH (τετρακοσακτίδης)
- Υπογλυκαιμία (αν υπάρχουν αμφιβολίες για το αποτέλεσμα της βραχείας δοκιμασίας ή επί πρόσφατης εγκατάστασης).

### 2. Ανεπάρκεια γοναδοτροπινών: LH/FSH

- Σε άνδρα τυχαία μέτρηση FSH, LH και τεστοστερόνης
- Σε προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα, έλεγχος τακτικής ΕΡ
- Σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα, τυχαία μέτρηση FSH, LH (φυσιολογική τιμή >30 mU/L)

### 3. Ανεπάρκεια θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH)

- Τυχαία μέτρηση TSH και θυροξίνης

Προσοχή: η TSH συχνά είναι φυσιολογική στην υποφυσιακή ανεπάρκεια λόγω παρουσίας αδρανών ισομορφών στο αίμα



# ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΥΠΟΦΥΣΗΣ-ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ

## 4. Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GH)

- Δοκιμασίες διέγερσης: υπογλυκαιμίας, κλονιδίνης, αργινίνης, L-Dopa, γλυκαγόνης, GHRH (Φ.Τ.: στα παιδιά >10ng/ml, στους ενήλικες >5ng/ml). Στα προεφηβικά παιδιά πρέπει να προηγηθεί χορήγηση στεροειδών του φύλου.
- Συχνή δειγματοληψία κατά την διάρκεια του ύπνου ή του 24/ώρου
- Μετά από άσκηση

Γίνεται έλεγχος μόνο επί σχεδιασμού χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης.

## 5. Κεντρικός άπιοιος διαβήτης

- Δοκιμασία στέρησης ύδατος

Γίνεται έλεγχος μόνο εάν ο ασθενής παραπονείται για πολυουρία, πολυδιψία. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να μην εκδηλωθούν λόγω ανεπάρκειας ACTH και TSH.

Πρέπει να αποκλειστούν: υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαιμία (προκαλούν ωσμωτική διούρηση).



# ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΥΠΟΦΥΣΗΣ-ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ

## Β. ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΥΠΕΡΕΚΚΡΙΣΗ ΟΡΜΟΝΗΣ

- Υπερέκκριση προλακτίνης: τυχαία μέτρηση προλακτίνης (αποφυγή stress)
- Διερεύνηση μεγαλακρίας: δοκιμασία καταστολής μετά φόρτιση με 100 γρ. γλυκόζης από του στόματος.
- Διερεύνηση για σύνδρομο Cushing: δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη
- Υπερέκκριση TSH: φυσιολογική TSH με αυξημένες T3 και T4.

## Γ. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

- Μαγνητική ή αξονική τομογραφία

## Δ. ΟΠΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ



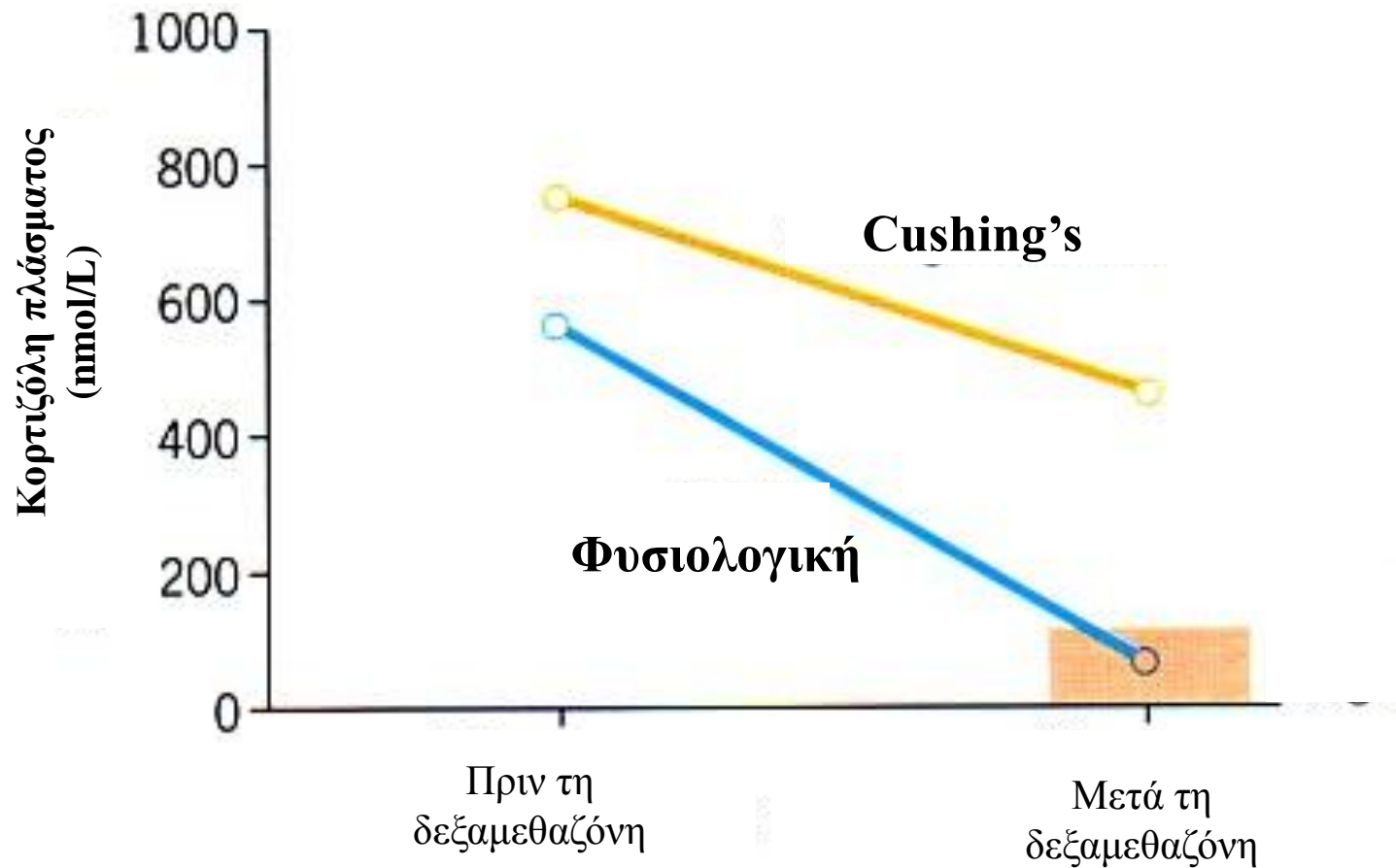


# Βραχεία δοκιμασία τετρακοσακτίδης (ACTH –synacthen test)

<b>Ένδειξη</b>
Διάγνωση νόσου του Addison
Δοκιμασία ελέγχου για έλλειψη ACTH
<b>Διαδικασία</b>
Ενδοφλέβιος καθετήρας για δειγματοληψία
Οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, αλλά καλύτερα στις 09:00 π.μ. και όχι νήσις
Τετρακοσακτίδη 250 μg, ΕΦ ή ΕΜ κατά το χρόνο 0
Μέτρηση κορτιζόλης ορού κατά το χρόνο 0 και +30 λεπτά
<b>Φυσιολογική ανταπόκριση</b>
Κορτιζόλη στα 30 λεπτά > 600 nmol/L (>22μg/dl)* (τιμή 400 – 600 nmol/L είναι οριακή και μπορεί να υποδηλώνει ανεπάρκεια
* Οι ακριβείς φυσιολογικές τιμές της κορτιζόλης ποικίλλουν μεταξύ των εργαστηρίων και των μελετών – πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα κατάλληλες τιμές αναφοράς. (nmol/L X 0.0363 = μg/dl)



# Δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη σε φυσιολογικό και σε άτομο με ν. Cushing (ανεπαρκής καταστολή κορτιζόλης)



# Αίτια υπολειτουργίας της υπόφυσης

## Συγγενή

Μεμονωμένη έλλειψη υποφυσιακών ορμονών (π.χ. σύνδρομο Kallmann)  
Μεταλλαγές μεταγραφικών παραγόντων (Pit-1, PROP1)

## Λοιμώδη

Μηνιγγίτιδα (π.χ. φυματίωση)  
Εγκεφαλίτιδα  
Σύφιλη

## Αγγειακά

Υποφυσιακή αποπληξία  
Σύνδρομο Sheehan (νέκρωση μετά τον τοκετό)  
Ανευρύσματα καρωτίδων

## Ανοσολογικά

Αντισώματα κατά της υπόφυσης

## Νεοπλασματικά

Νεοπλάσματα υποθαλάμου ή υπόφυσης  
Κρανιοφαρυγγίωμα  
Μηνιγγιώματα  
Γλοιώματα  
Επιφυσιώματα  
Μεταστάσεις, ιδιαίτερα από το μαστό  
Λέμφωμα

## Τραυματικά

Κάταγμα βάσης κρανίου  
Χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα διαμετωπιαία  
Περιγεννητικό τραύμα

## Διηθήσεις

Σαρκοείδωση  
Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans  
Κληρονομική αιμοχρωμάτωση  
Υποφυσίτιδα  
Μετά τον τοκετό  
Λεμφοκυτταρική  
Γιγαντοκυτταρική

## Άλλα

Βλάβες από ακτινοβολία  
Ίνωση  
Χημειοθεραπεία  
Σύνδρομο κενού εφιππίου

## «Λειτουργικά»

Ψυχογενής ανορεξία  
Ασιτία  
Συναισθηματική στέρηση



# Κενό τουρκικό εφίπτιο

Αποτέλεσμα βλάβης του διαφράγματος της υπόφυσης και καθόδου του υπαραχνοειδούς χώρου εντός του εφίπτιου

Τα αίτια είναι:

- Συγγενής ανωμαλία
- Ενδοκράνια υπέρταση (50%)
- Έμφρακτο σε αδένωμα
- Χειρουργείο
- Ακτινοβολήση



Κενό τουρκικό εφίπτιο σε μαγνητική τομογραφία



# Κλινική εικόνα υποφυσιακής ανεπάρκειας

Συμπτώματα	Φυσικά σημεία
<b>Ανεπάρκεια ACTH</b>	
Αδυναμία, καταβολή, κακουχία, απώλεια βάρους, νευρογλυκοπενικά συμπτώματα	Ωχρο δέρμα, αποχρωματισμός θηλών, απώλεια τριχών μασχαλών και εφηβαίου, ορθοστατική υπόταση, σχετική βραδυκαρδία, shock
<b>Ανεπάρκεια TSH</b>	
Δυσανεξία στο ψύχος, δυσκοιλιότητα, καταβολή, λήθαργος, μειωμένη όρεξη, βραδυψυχισμός, βράγχος φωνής, κράμπες, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, μηνορραγία	Μυξοίδημα, ωχρο, ψυχρό, ξηρό και ζυμώδες δέρμα, βραδυκαρδία, βραδέα αντανακλαστικά, υποθερμία, υπογλυκαιμία, stupor, κοντό ανάστημα, κρετινισμός στα παιδιά
<b>Ανεπάρκεια γοναδοτροπινών στον άνδρα</b>	
Μειωμένη libido, σεξουαλική ανεπάρκεια, υπογονιμότητα, αργή αύξηση του γενείου, καταβολή, μυϊκή ατροφία, γυναικομαστία, καθυστέρηση ή αναστολή της ήβης, οστεοπενία	Ωχρο δέρμα, αποχρωματισμός θηλών, απώλεια τριχών μασχαλών και εφηβαίου, μικροί όρχεις και προστάτης, ευνουχοειδισμός
<b>Ανεπάρκεια γοναδοτροπινών στην γυναίκα</b>	
Διαταραχές EP, υπογονιμότητα, μειωμένη libido, εξάψεις, ατροφία μαστών και κόλπου, αδυναμία γαλουχίας μετά τοκετό, γαλακτόροια, οστεοπόρωση, καθυστέρηση ή αναστολή της ήβης	Απώλεια τριχών μασχαλών και εφηβαίου, ωχρο δέρμα, ατροφία μαστών και κόλπου, γαλακτόροια, ευνουχοειδισμός

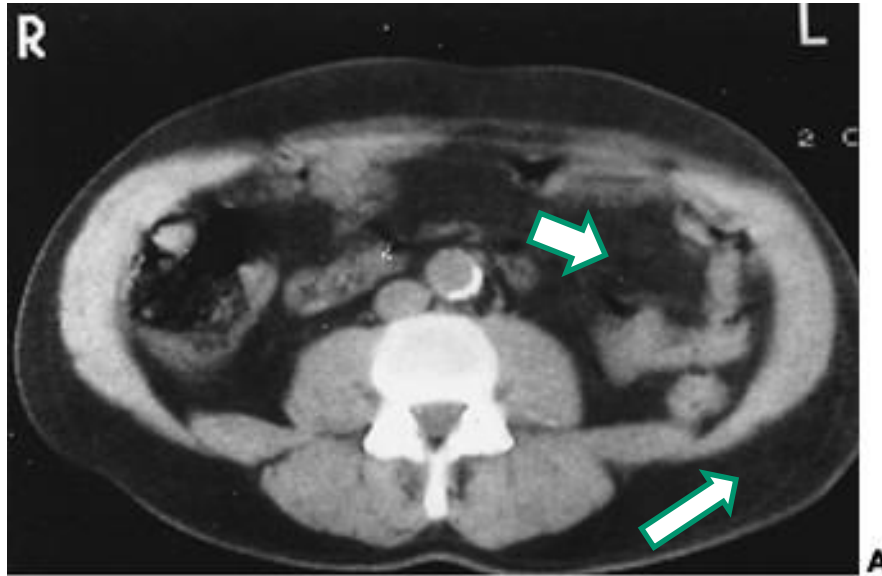
# Κλινική εικόνα υποφυσιακής ανεπάρκειας

Συμπτώματα	Φυσικά σημεία
<b>Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης</b>	
Κοιλιακή παχυσαρκία, ατροφία μυών, αδυναμία, μειωμένη ζωτικότητα και κοινωνικότητα, κατάθλιψη, οστεοπόρωση, κοντό ανάστημα στα παιδιά	Κοιλιακή παχυσαρκία, λεπτό και ξηρό δέρμα, κρύα άκρα, κοντό ανάστημα
<b>Απορύθμιση της έκκρισης της προλακτίνης</b>	
Σημεία υπογοναδισμού, εμφανή γαλακτόρροια, γυναικομαστία στους άνδρες, οστεοπενία ή οστεοπόρωση	Σημεία υπογοναδισμού, εμφανή γαλακτόρροια, γυναικομαστία στους άνδρες, οστεοπενία ή οστεοπόρωση
<b>Υπερέκκριση ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης</b>	
Συμπτώματα και σημεία υπερπρολακτιναιμίας από προλακτίνωμα	
Συμπτώματα και σημεία Cushing από αδένωμα που εκκρίνει ACTH	
Συμπτώματα και σημεία μεγαλακρίας από αδένωμα που εκκρίνει GH	
<b>Ανεπάρκεια αντιδιουρητικής ορμόνης</b>	
Πολυουρία, πολυδιψία	Αφυδάτωση

Πολυουρία, πολυδιψία

Αφυδάτωση

# Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης – αύξηση του ενδοκοιλιακού και υποδόριου λίπους



Ανεπάρκεια GH



Φυσιολογικός



# Δοκιμασίες λειτουργίας υποθαλάμου – υπόφυσης (Υ- Υ)

## Βασικές εξετάσεις

Άξονας	Ορμόνη υπόφυσης	Προϊόν / λειτουργία τελικού οργάνου	Συνήθεις δυναμικές δοκιμασίες	Άλλες εξετάσεις
<b>Πρόσθια υπόφυση</b>				
Υ-Υ- ωοθηκών	<b>LH</b> <b>FSH</b>	<b>Οιστραδιόλη</b> Προγεστερόνη (την 21 <sup>η</sup> ημέρα του κύκλου)	Δοκιμασία LHRH*	Υπερηχογράφημα ωοθηκών
Υ-Υ- όρχεων	<b>LH</b> <b>FSH</b>	<b>Τεστοστερόνη</b>	Δοκιμασία LHRH*	Εξέταση σπέρματος
Ανάπτυξης	GH	IGF- 1 IGF- BP3	Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης Δοκιμασία GHRH*	Ανταπόκριση της GH στον ύπνο, την άσκηση ή την έγχυση αργινίνης
Προλακτίνης	<b>Προλακτίνη</b>			
Υ-Υ- θυρεοειδούς	<b>TSH</b>	<b>Ελεύθερη T4, T3</b>		Εξέταση TRH*
Υ-Υ- επινεφριδίων	ACTH	<b>Κορτιζόλη</b>	Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης Βραχεία δοκιμασία synacthen (τετρακοσακτίδης)	Δοκιμασία γλυκαγόνης Δοκιμασία CRH* Δοκιμασία μετυραπόνης
<b>Οπίσθια υπόφυση</b>				
Δίψα και ρύθμιση της ωσμωτικότητας		<b>Ωσμωτικότητα πλάσματος / ούρων</b>	Δοκιμασία στέρησης νερού	Έγχυση υπέρτονου αλατούχου διαλύματος

- Όλα τα επίπεδα ορμονών μετρώνται στο πλάσμα, εκτός και αν δηλώνεται κάτι διαφορετικό.
- Οι εξετάσεις που **φαίνονται με έντονα γράμματα** είναι εκείνες που μετρώνται φυσιολογικά σε ένα βασικό δείγμα στις 09:00 π.μ. κατά την αρχική εκτίμηση της λειτουργίας της υπόφυσης.





# Δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη

<b>Ένδειξη</b>
Διάγνωση ή αποκλεισμός της ανεπάρκειας ACTH και αυξητικής ορμόνης
<b>Διαδικασία</b>
Πρέπει να διεξάγεται μόνο σε έμπειρα, εξειδικευμένα κέντρα
Πρέπει να γίνεται αποκλεισμός καρδιαγγειακής νόσου, επιληψίας, μη δικαιολογημένων επεισοδίων απώλειας συνειδήσεως, σοβαρού βαθμού υπολειτουργίας της υπόφυσης χωρίς θεραπεία (βασικά επίπεδα κορτιζόλης πρέπει να είναι $> 100 \text{ nmol/L}$ , ελεύθερη T4 φυσιολογική)
Ενδοφλέβια υδροκορτιζόνη και γλυκόζη να είναι διαθέσιμες σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης
Ολονύχτια νηστεία, έναρξη στις 8:00-9:00 h
Διαλυτή ινσουλίνη, $0.15 \text{ U/kg EΦ}$ στο χρόνο 0
Γλυκόζη, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη στους χρόνους 0, 30, 45, 60, 90, 120 λεπτά
<b>Φυσιολογική ανταπόκριση</b>
Η κορτιζόλη αυξάνεται άνω των $550 \text{ nmol/L}^*$ ( $20\mu\text{g/dl}$ ) Η αυξητική ορμόνη αυξάνεται άνω των $20 \text{ mU/L}$ [σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια = $< 9 \text{ mU/L}$ ( $5\text{ng/L}$ )] Η γλυκόζη πρέπει να είναι $< 2.2 \text{ mmol/L}$ ώστε να επιτευχθεί επαρκής στρεσογόνο ανταπόκριση
* Η ακριβής φυσιολογική διακύμανση της κορτιζόλης διαφέρει μεταξύ των εργαστηρίων και των μεθόδων – πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα κατάλληλες τιμές αναφοράς.



# Θεραπεία υποκατάστασης για την υπολειτουργία της υπόφυσης

Άξονας	Συνήθεις θεραπείες υποκατάστασης
Επινεφριδίων	Υδροκορτιζόνη 15-40 mg την ημέρα (δόση έναρξης 10 mg κατά την αφύπνιση / 5mg το μεσημέρι / 5mg το απόγευμα) (Συνήθως δεν υπάρχει ανάγκη για υποκατάσταση αλατοκορτικοειδών)
Θυρεοειδούς	Θυροξίνη 100-150μg την ημέρα
Γονάδων	
Άρρενες	Τεστοστερόνη EM, από το στόμα, ως δερματικό gel, επίθεμα ή εμφύτευμα
Θήλεα	Κυκλικά οιστρογόνα / προγεστερόνη από το στόμα, gel ή ως επίθεμα
Στειρότητα	HCG και FSH (κεκαθαρμένες ή ανασυνδυασμένες) ή κατά ώσεις χορήγηση GnRH για να προκαλέσει ανάπτυξη των όρχεων, της σπερματογένεσης ή της ωοθυλακιορρηξίας
Ανάπτυξης	Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GH χρησιμοποιούμενη συνήθως για την επίτευξη φυσιολογικής αύξησης στα παιδιά Υιοθετείται επίσης ως θεραπεία υποκατάστασης στους ενήλικες, όπου η GH έχει επίδραση στη μυϊκή μάζα και την καλή γενική κατάσταση
Δίψας	Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP) 10-20 μg μία έως τρεις φορές την ημέρα με ρινικό σπρέι ή από το στόμα 100-200 μg τρεις φορές την ημέρα Η καρβαμαζεπίνη και οι θειαζίδες σπάνια χρησιμοποιούνται σε ήπιο άποιο διαβήτη
Μαστός	Αγωνιστής ντοπαμίνης ως θεραπεία υποκατάστασης της αναστολής (π.χ. βρωμοκρυπτίνη 2.5-15mg την ημέρα)



# ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- Προέρχονται από διάφορους τύπους κυττάρων του προσθίου λοβού της υπόφυσης.
- ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ κατά τον ΠΟΥ: με βάση την μορφολογία και την λειτουργικότητα των κυττάρων των αδενωμάτων.
- ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ:
  - GH
  - PRL
  - ACTH
  - TSH
- ΜΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ



# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ

**ΜΙΚΡΟΑΔΕΝΩΜΑ**

**< 10 mm**

**ΜΑΚΡΟΑΔΕΝΩΜΑ**

**> 10 mm**



# ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΩΝ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ

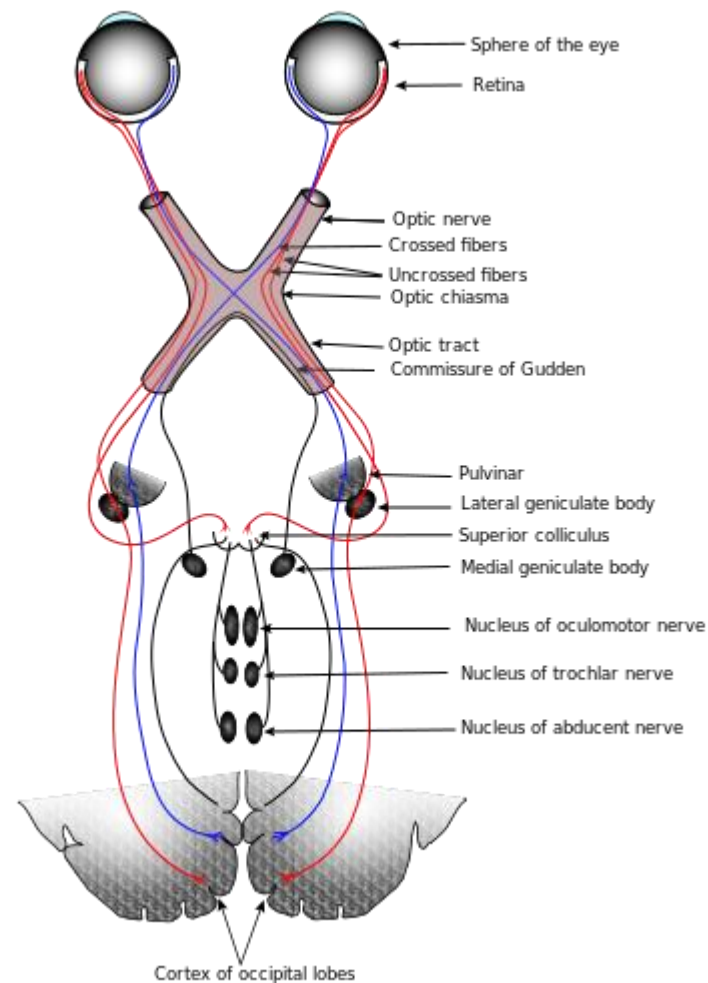
Εξαρτάται:

- **Ορμονοεκκριτικά ή μή:** Η κλινική συμπτωματολογία θα χαρακτηρίζεται από το σύνδρομο υπερέκκρισης της κάθε ορμόνης.
- **Μέγεθος αδενώματος:** Η κλινική συμπτωματολογία θα χαρακτηρίζεται από τα πιεστικά φαινόμενα που μπορεί να επιφέρει η παρουσία του αδενώματος.

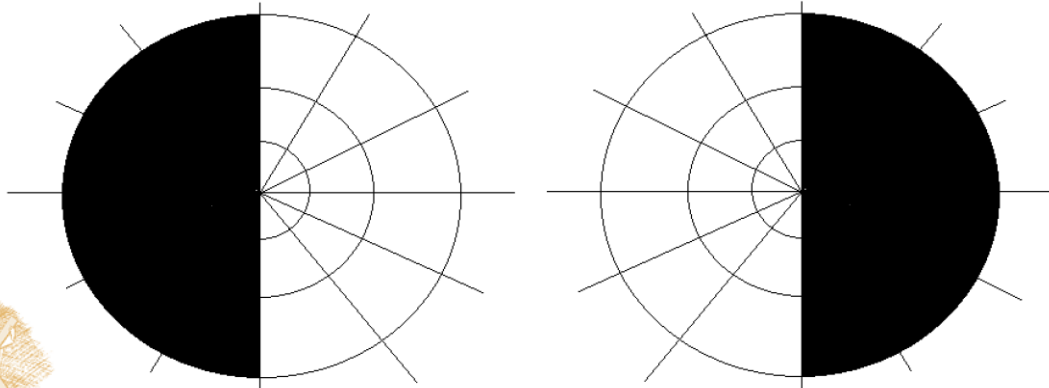


# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΛΟΓΩ ΠΙΕΣΗΣ

- Διαταραχές οπτικών πεδίων
- Απώλεια όρασης
- Παράλυση οφθαλμοκινητικών νεύρων (3, 4, 6)
- Κεφαλαλγία
- Υποφυσιακή ανεπάρκεια



Αμφικροταφική ημιανοψία



Οπτικά πεδία στην αμφικροταφική ημιανοψία



# **ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ**



# ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

Πρόκειται για καλοήθη νεοπλασμάτα που προέρχονται από τα κύτταρα της υπόφυσης, αλλά δεν έχουν την ικανότητα έκκρισης κάποιας ορμόνης

Αποτελούν το 25-30% των υποφυσιακών αδενωμάτων.





# ΑΝΟΣΟ-ΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Η ορολογία μη ορμονοεκκριτικά είναι ένας κλινικός ορισμός, αφού από τις ανοσοϊστοχημικές μελέτες φάνηκε ότι η πλειονότητα αυτών των αδενωμάτων έχουν την ικανότητα να συνθέτουν ορμόνες και μερικές φορές μάλιστα να τις εκκρίνουν.

Πρόκειται κυρίως για τις υπομονάδες των γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών ( $\beta$ -FSH,  $\beta$ -LH,  $\beta$ -TSH και συχνότερα της  $\alpha$ -υπομονάδας που είναι κοινή και για τις 3 ορμόνες).



- **ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ**

10-15% των υποφυσιακών αδενωμάτων.

Εμφανίζουν ανοσοθετικότητα για  $\beta$ -FSH,  $\beta$ -LH και  $\alpha$ -υπομονάδα.

Κλινικά, πειστικά φαινόμενα από αύξηση του αδενώματος. Σπανίως από αύξηση LH, αύξηση τεστοστερόνης και libido (άνδρες) και αύξηση οιστρογόνων, πολυκυστικές ωοθήκες και υπερπλασία ενδομητρίου (γυναίκες)

- **ΘΥΡΕΟΤΡΟΠΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ**

Εμφανίζουν ανοσοθετικότητα για  $\beta$ -TSH, και  $\alpha$ -subunit, και σπανίως για GH.

1% των υποφυσιακών αδενωμάτων

Κλινικά, πειστικά φαινόμενα από αύξηση του αδενώματος, ήπιος υπερθυρεοειδισμός, βρογχοκήλη.

Εργαστηριακά, TSH φυσιολογική παρουσία αυξημένων T3 και T4. Δεν απαντούν στην δοκιμασία TRH.

Διαφοροδιάγνωση: αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες.

- **ΣΙΩΠΗΛΑ ΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ**

Δεν υπάρχει κλινική ή εργαστηριακή υποψία υπερπαραγωγής ACTH.

- **NULL CELL ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ**

Αποτελούν πολύ μικρό μέρος των μη λειτουργικών αδενωμάτων που ανοσοϊστοχημικά είναι αρνητικά για ορμονική παραγωγή



**Επι υποψίας μη  
ορμονοεκκριτικού αδενώματος  
σε ποιο εργαστηριακό έλεγχο θα  
πρέπει να υποβάλλονται οι  
ασθενείς?**



# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Κλινική εξέταση
- Εργαστηριακή διερεύνηση για προσδιορισμό:

## 1) Πιθανής ορμονικής υπερέκκρισης

Προλακτίνη

IGF1, ή GH μετά καταστολή

Κορτιζόλη μετά καταστολή (overnight) ή  
ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ωρου  
α-subunit

## 2) Πιθανή υποφυσιακή ανεπάρκεια

TSH, T4

LH

FSH

Τεστοστερόνη (άνδρες)

Οιστραδιόλη (γυναίκες)

- Απεικονιστικός έλεγχος με MRI.

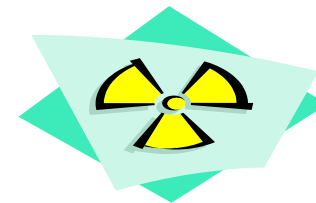


# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΕΚΚΡΙΤΙΚΩΝ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ

- **Διασφηνοειδική αφαίρεση**  
(πιεστικά φαινόμενα στους πέριξ ιστούς,  
οπτικό χίασμα)



- **Ακτινοθεραπεία**  
( $\gamma$ -knife)



- **Φαρμακευτική αγωγή ?**  
Αγωνιστές ντοπαμίνης  
Ανάλογα σωματοστατίνης



# Μη λειτουργικό αδένωμα

Πίεση οπτικού χιάσματος  
(έλλειμμα οπτικών πεδίων)

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Διασφηνοειδική  
αφαίρεση

MRI, 4 μήνες μετά  
Υπάρχει υπόλειμμα?

ΟΧΙ

ΝΑΙ

Παρακολούθηση

1. Παρακολούθηση με MRI κάθε 1-2 έτη
2. Ακτινοβολήση σε επιλεγμένες περιπτώσεις

Οπτικά πεδία και MRI κάθε  
6-18 μήνες  
Έλλειμμα πεδίων ή αγγίζει  
ο όγκος το οπτικό χίασμα?

ΝΑΙ

Διασφηνοειδική  
αφαίρεση



# Γενετικά σύνδρομα που περιλαμβάνουν αδενώματα

Σύνδρομο	Κλινικά χαρακτηριστικά	Χρωμοσωμικός επίτοπος	Γονίδιο	Πρωτεΐνη
MEN-1	Παραθυροειδείς, ενδοκρινές πάγκρεας, πρόσδιος λοβός υπόφυσης	11q13	Men1	Μενίνη
Οικογενής μεγαλακρία	Αδενώματα GH-κυττάρων, μεγαλακρία	11q13 κ.α.	Not men1	-
McCune-Albright	Πολυοστική ινώδης δυσπλασία, υπερχωση δέρματος, ενδοκρινικές διαταραχές: μεγαλακρία, Cushing's γιγαντισμός	20q13.2	GNAS1	G <sub>s</sub> a
Camey's σύνδρομο	Δερματικά και καρδιακά μοιζώματα, Cushing's μεγαλακρία	2p16	-	-



# **ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟΙ και ΠΑΡΑΕΦΙΠΠΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ**





# Απεικονιστικά ή κλινικά μιμούνται αδένωμα υπόφυσης.

Προκαλούν

- πιεστικά νευρολογικά συμπτώματα
- μπορεί να προκαλέσουν παρεγχυματική βλάβη και να οδηγήσουν έτσι σε υποφυσιακή ανεπάρκεια.
- Συνοδεύονται συνήθως από υπερπρολακτιναιμία λόγω πίεσης του μίσχου της υπόφυσης.
- Στα παιδιά καθυστέρηση της ανάπτυξης, πρώιμη ή καθυστερημένη ήβη



# ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟΙ και ΠΑΡΑΕΦΙΠΠΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

- ΚΡΑΝΙΟΦΑΡΥΓΓΙΩΜΑ: Αποτελεί τον συχνότερο όγκο μετά το αδένωμα. Στο 50% αφορά νέους ασθενείς <20 ετών. Προκαλεί συμπτώματα λόγω πίεσης και υποφυσιακής ανεπάρκειας.
- ΓΑΓΓΛΙΟΝΕΥΡΩΜΑ: Καλόηθες με βραδεία ανάπτυξη. Προκαλούν κυρίως υπερλειτουργικές ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις.
- ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ: Μπορεί να εμφανισθούν μετά από ακτινοβολία στην περιοχή της υπόφυσης.
- ΓΛΟΙΩΜΑ: Προέρχεται από το οπτικό χίασμα ή τις οπτικές ταινίες και συχνά διηθεί το οπτικό νεύρο. Προκαλεί συμπτώματα λόγω πίεσης ή καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά, πρώιμη ή καθυστερημένη ήβη.
- ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ: Εμφανίζεται ως μονήρης όζος και μπορεί να προέρχεται κατά σειρά συχνότητας από βρογχογενές καρκίνωμα, καρκίνο μαστού, στομάχου, εντέρου, προστάτη.
- ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟ ΝΕΥΡΩΝΙΚΟ ΑΜΑΡΤΩΜΑ
- ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ
- ΧΟΡΔΩΜΑ



# ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ:

Νευρολογικά συμπτώματα λόγω πίεσης.

Απεικονιστικός έλεγχος με MRI.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

- Διασφηνοειδική αφαίρεση
- Ακτινοθεραπεία



# ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (Growth hormone, GH)

- Η GH συντίθεται στα σωματοτρόφα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης.
- Ανήκει στην οικογένεια των πεπτιδικών ορμονών που περιλαμβάνει επίσης την προλακτίνη (prolactin PRL) και το πλακουντιακό γαλακτογόνο (placental lactogen PL). Η GH είναι πολυπεπτίδιο από 191 αμινοξέα.
- Οι GH και PRL παρουσιάζουν δομική ετερογένεια και βρίσκονται στην υπόφυση και στο πλάσμα σε περισσότερες από μία μορφές.



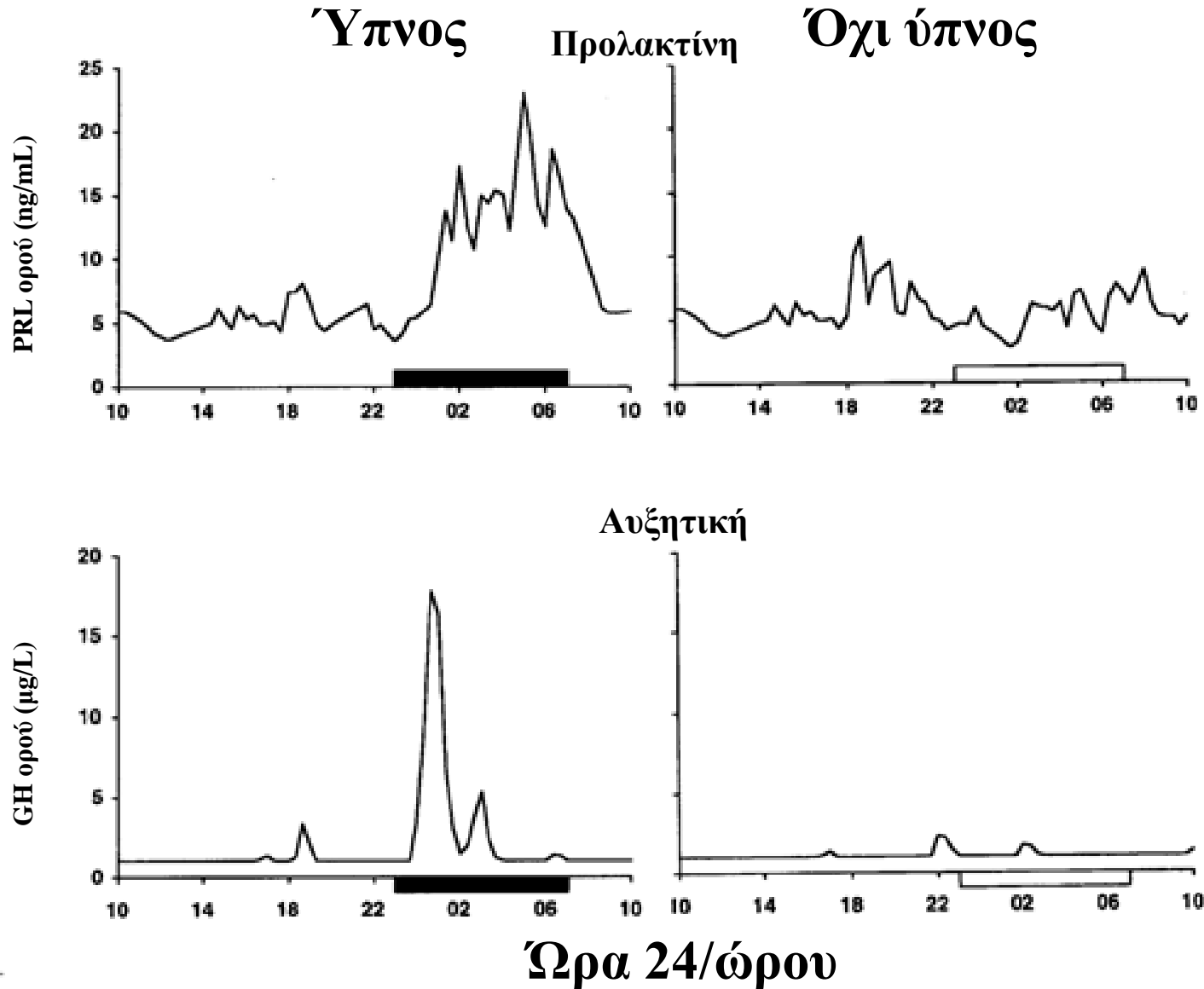
# ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η έκκριση της GH ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από τον υποθάλαμο από τον οποίο εκκρίνεται η εκλυτική ορμόνη της GH, growth hormone releasing hormone (GHRH) και η σωματοστατίνη που είναι ανασταλτικός παράγων της έκκρισης της αυξητικής. Η GHRH εκκρίνεται κατά ώσεις και προκαλεί κατά ώσεις έκκριση της GH ενώ η σωματοστατίνη ρυθμίζει τον βασικό τόνο της έκκρισης της GH.

Η δράση της GHRH ενισχύεται από την συνεργό δράση μιας άλλης ορμόνης της γκρελίνης (ghrelin), η οποία εκκρίνεται κυρίως από τα επιθηλιακά κύτταρα του θόλου του στομάχου και σε μικρότερες ποσότητες στον υποθάλαμο. Η γκρελίνη αποτελεί έναν ισχυρό διεγέρτη της έκκρισης GH, και αυτό επιτυγχάνεται δια μέσου της δέσμευσής της σε ειδικούς υποδοχείς στην πρόσθια υπόφυση. Παράλληλα η γκρελίνη συμμετέχει στην ομοιοστασία της ενέργειας καθώς αυξάνεται στην νηστεία και είναι ορεξιογόνος.



# Ημερονύχτιοι ρυθμοί και κατά ώσεις έκκριση υποφυσιακών ορμονών

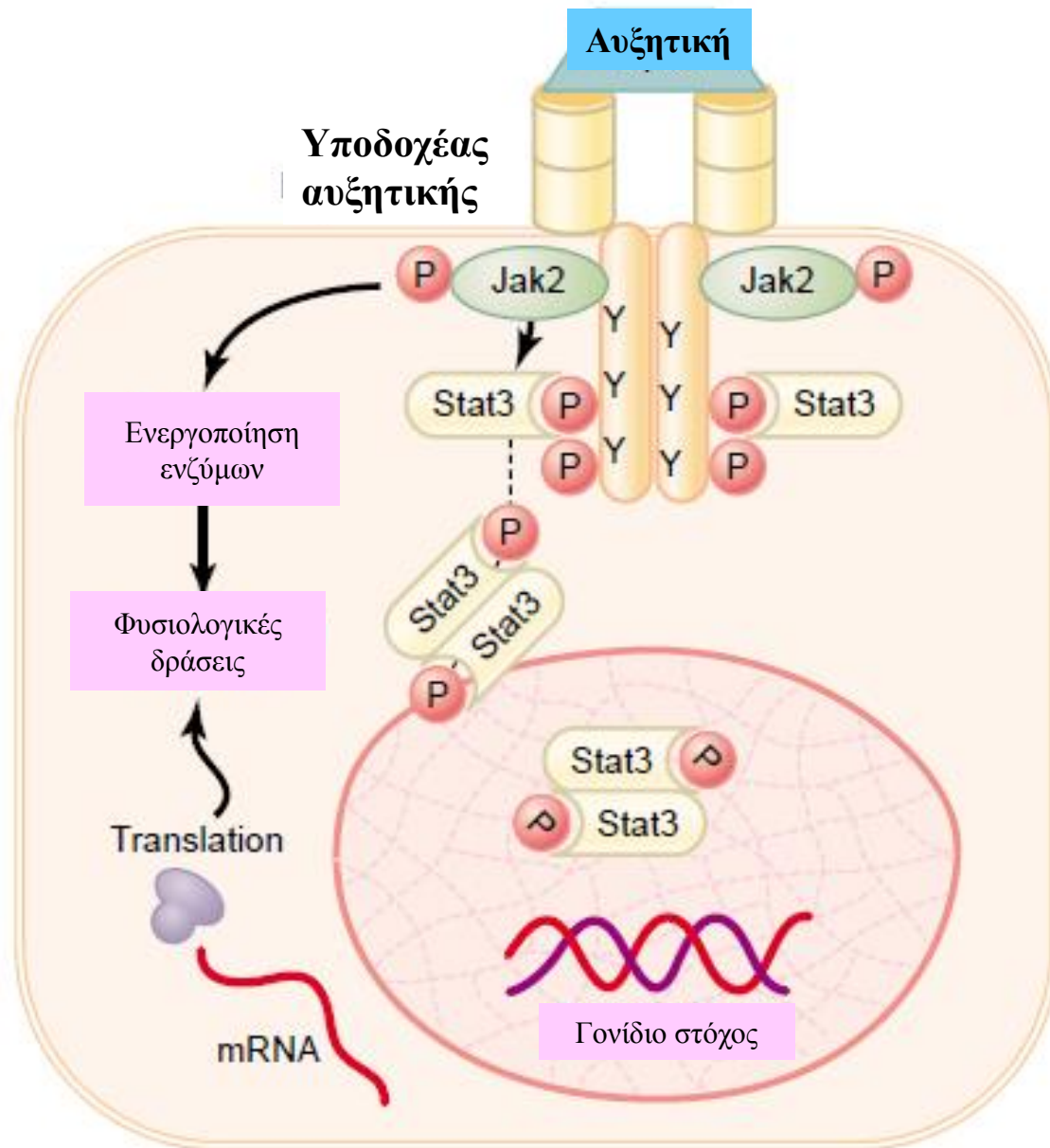


# ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Οι κυριότερες δράσεις της GH αφορούν την ανάπτυξη του σκελετού και των μυών. Οι δράσεις της μπορούν να χωρισθούν συμβατικά σε άμεσες και έμμεσες.



# Υποδοχείς αυξητικής ορμόνης



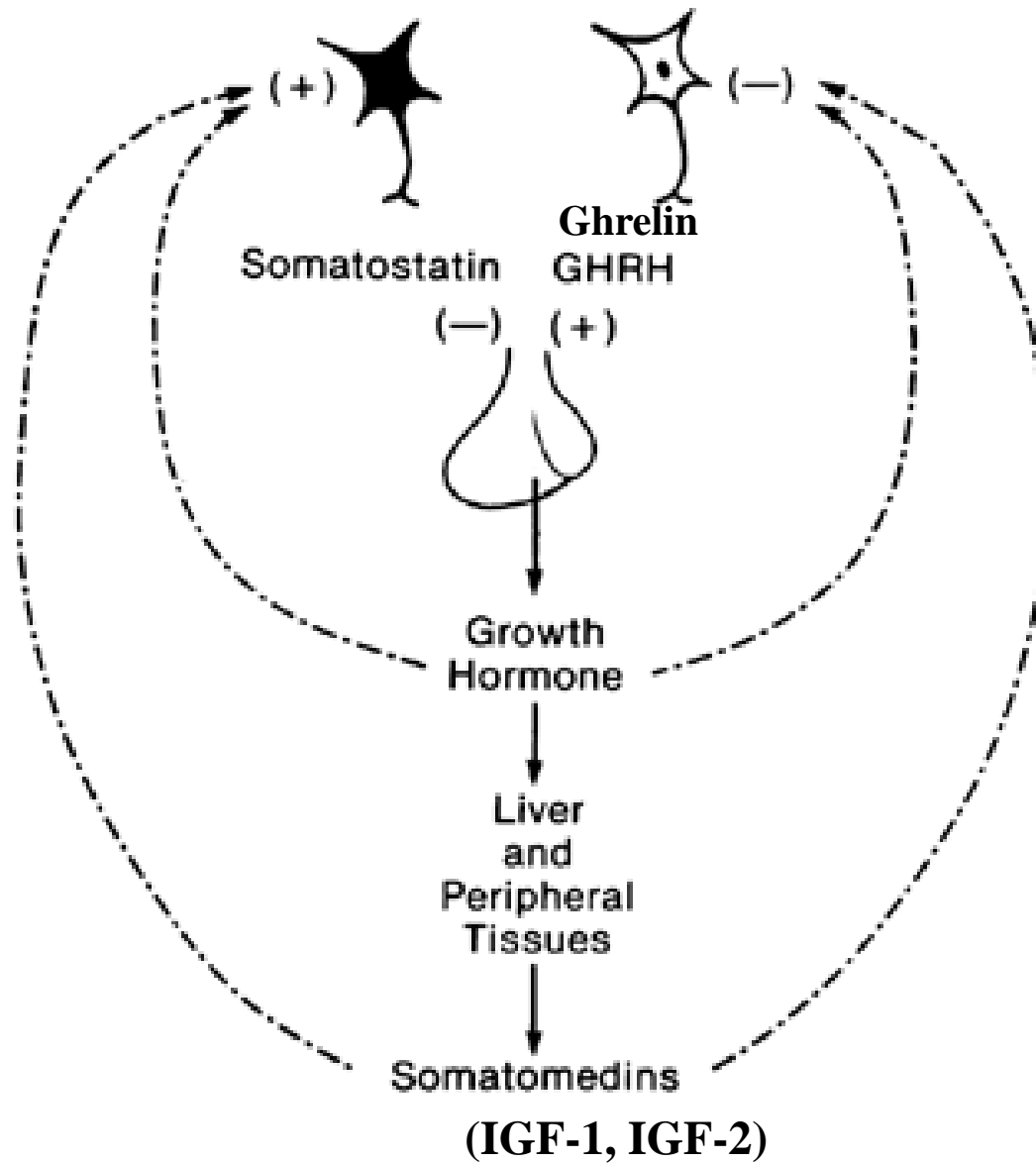


# ΕΜΜΕΣΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

- Η GH δρα στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς και διεγείρει την σύνθεση και έκκριση του πεπτιδίου Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 (ινσουλινοειδής αυξητικός παράγων-1) το οποίο με την σειρά του διεγείρει την αύξηση των οστών.
- Στα λιποκύτταρα ο IGF-1 διεγείρει την λιπόλυση ενώ στο μυ διεγείρει την πρωτεϊνική σύνθεση.
- Στο οστόύν υπάρχουν επίσης λειτουργικοί υποδοχείς GH και μέσω αυτών διεγείρεται η τοπική παραγωγή IGF-1 στα πολλαπλασιαζόμενα χονδροκύτταρα.



# Άξονας GH – IGF-1



# ΑΜΕΣΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

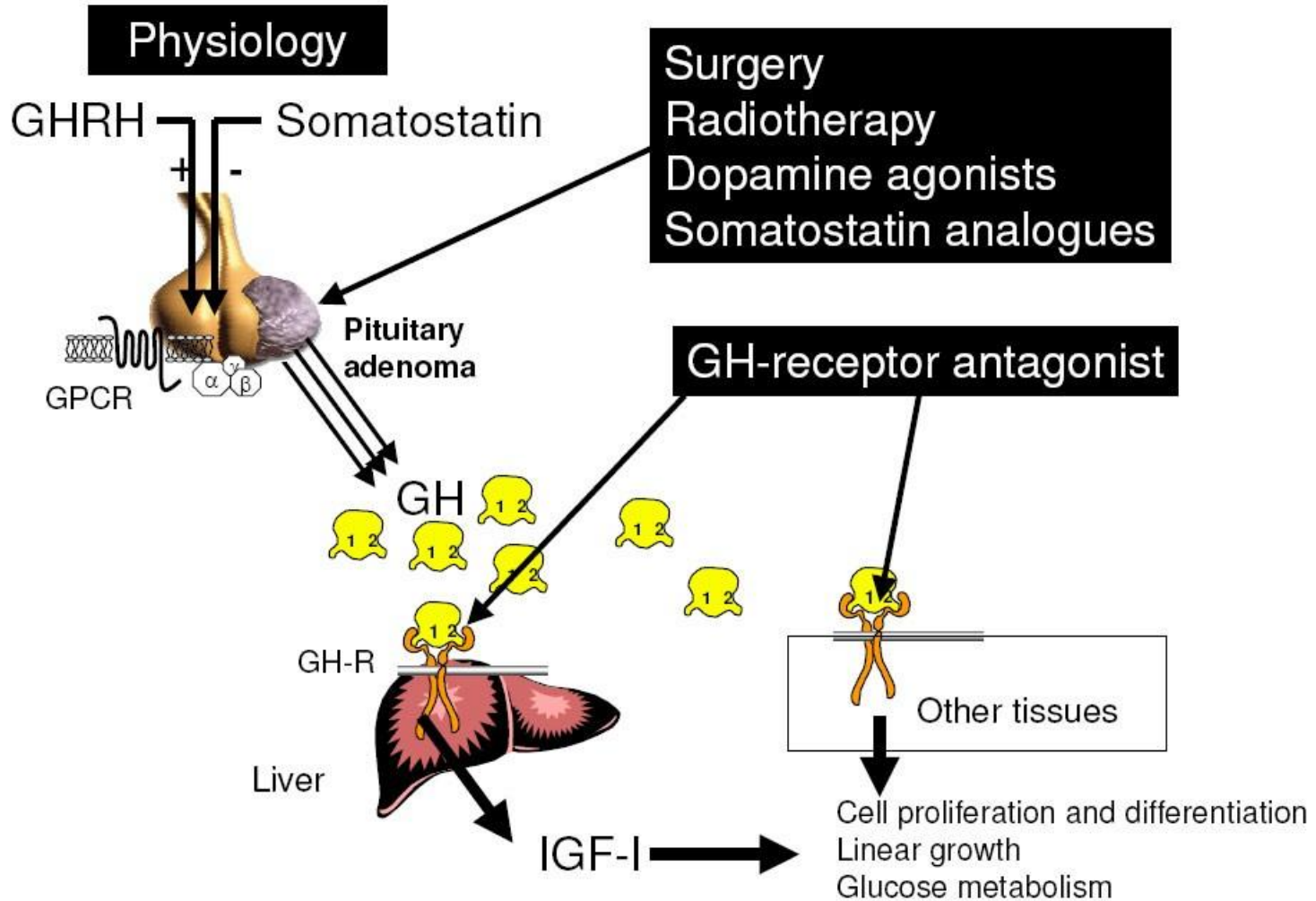
Η GH αποκαλείται και διαβητογόνος ορμόνη από την στιγμή που οι δράσεις της είναι αντίθετες από αυτές της ινσουλίνης.

Επάγει την λιπόλυση στον λιπώδη ιστό και την γλυκονεογένεση στο ήπαρ. Επίσης προάγει την κατακράτηση Na και ύδατος και αυξάνει τα επίπεδα του ανόργανου φωσφόρου.

Οι δράσεις αυτές σχετίζονται με τις κλινικές εκδηλώσεις σε περιπτώσεις διαταραχών της έκκρισης της GH.



# Παθοφυσιολογία της μεγαλακρίας



# Συμπτώματα και σημεία μεγαλακρίας

## Συμπτώματα

Κεφαλαλγία  
Έντονες εφιδρώσεις  
Διαταραχές οράσεως  
Κόπωση, μυϊκή αδυναμία  
Αύξηση βάρους  
Διαταραχές ΕΡ στις γυναίκες  
Γαλακτόρροια  
Ανικανότητα και μειωμένη libido  
Βαθιά φωνή  
Πόνοι και αιμωδίες άκρων  
Αρθραλγίες  
Μπορεί να υπάρχουν και συμπτώματα υποφυσιακής ανεπάρκειας

## Σημεία

Προέχον υπερόφρυο τόξο  
Προγναθισμός  
Αραίωση δοντιών  
Μεγάλη γλώσσα  
Βρογχοκήλη  
Γιγαντισμός  
Δασυτριχισμός  
Πάχυνση δέρματος, ακροχορδώνες  
Χοντρά χέρια και πόδια (στενεύουν τα δαχτυλίδια και τα παπούτσια)  
Ελλείμματα οπτικών πεδίων  
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα  
Γαλακτόρροια  
Υπέρταση  
Αρθροπάθεια



# Μεγαλακρία: προοδευτική αλλαγή των χαρακτηριστικών



# Μεγαλακρία: αραίωση δοντιών, προγναθισμός, χοντρά άκρα



# Μεγαλακρία: διάγνωση

- Κλινική εικόνα
- Αυξημένα επίπεδα GH που δεν καταστέλλονται στην από του στόματος χορήγηση 75-100 γρ. γλυκόζης. Στα φυσιολογικά άτομα η τιμή της GH καταστέλλεται  $< 1$  ng/ml.
- Αυξημένα επίπεδα IGF-1

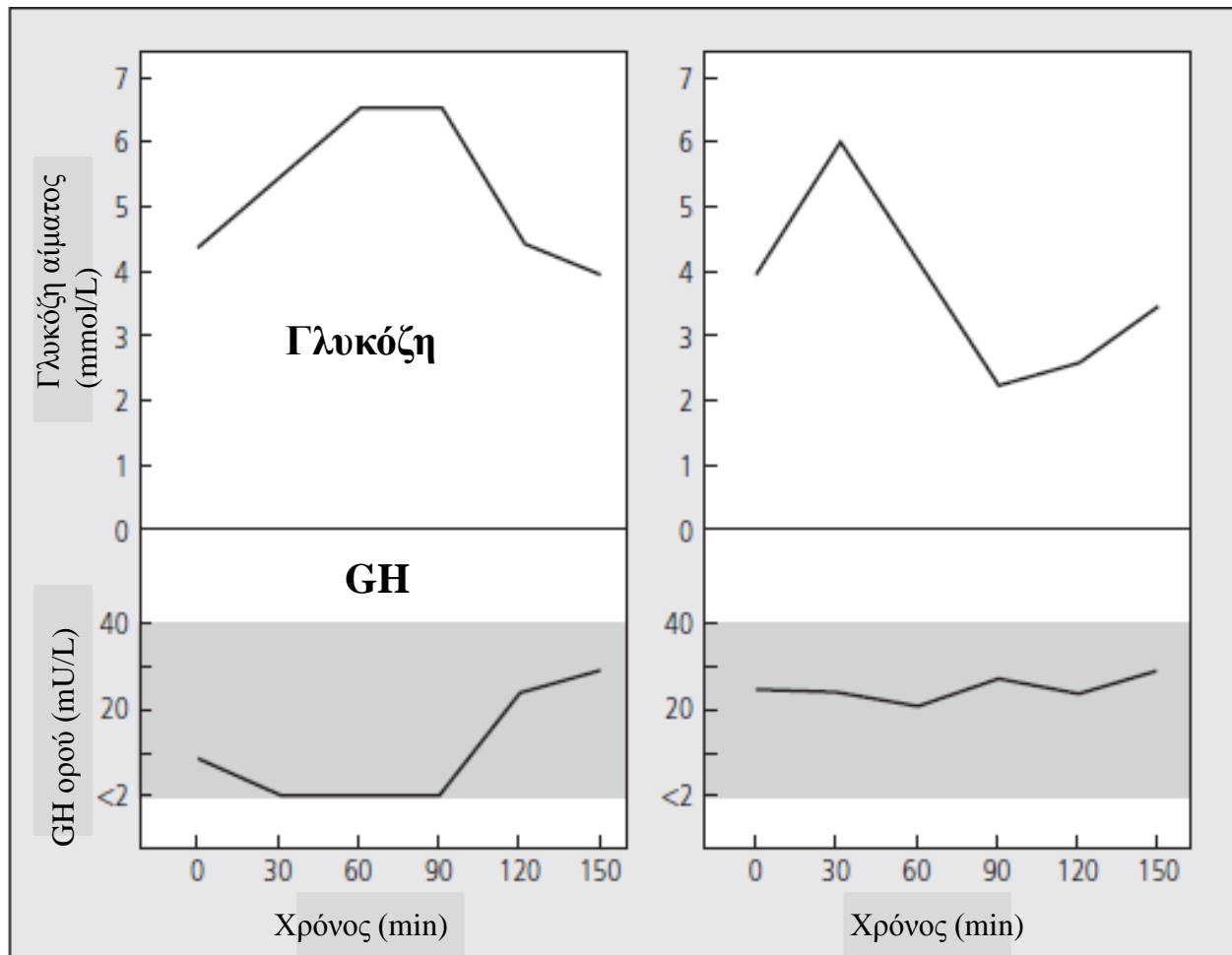




# Δοκιμασία καταστολής της αυξητικής (GH) Απουσία καταστολής στη μεγαλακρία

Φυσιολογικός

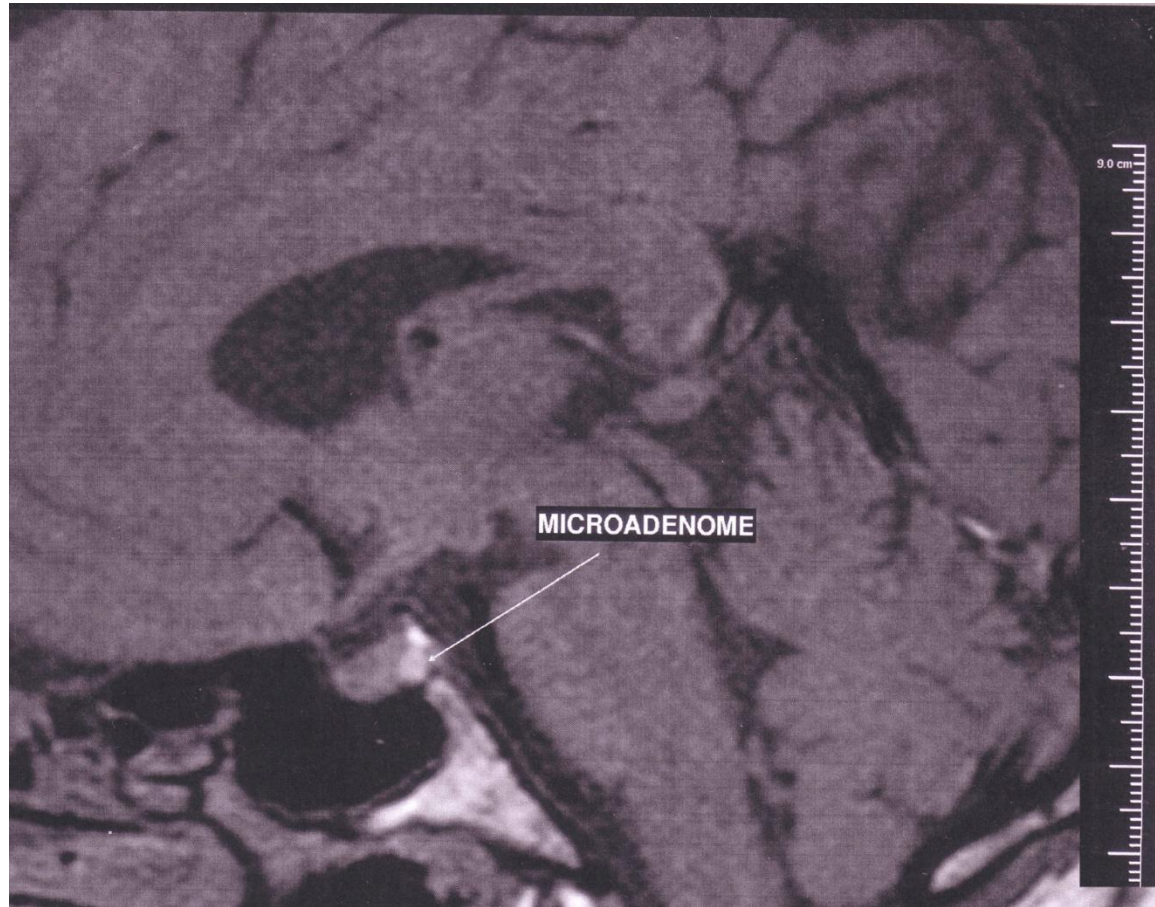
Ασθενής με μεγαλακρία



# Μεγαλακρία: μακροαδένωμα στην υπόφυση όπως απεικονίζεται σε μαγνητική τομογραφία που πιέζει το οπτικό χίασμα



# Μακροαδένωμα υπόφυσης



# Μεγαλακρία: Θεραπεία

- Θεραπεία εκλογής είναι η διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος. Το αποτέλεσμα είναι άμεσο. Είναι επιτυχής σε ποσοστό ~ 60% των ασθενών.
- Θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης μακράς δράσεως όπως το οκτρεοτίδιο-LAR και το Λανρεοτίδιο τα οποία χορηγούνται ανά μήνα μπορεί να επιτύχει τιμές GH < 2ng/ml και φυσιολογικά επίπεδα IGF-1 σε ποσοστό ~ 60% των ασθενών. Χρησιμοποιείται όταν αποτύχει το χειρουργείο και προεγχειρητικά για την προετοιμασία του ασθενούς, διότι προκαλεί σμίκρυνση του αδενώματος.
- Συμπληρωματικά εάν δεν επιτευχθούν οι στόχοι μπορεί να χορηγηθεί μαζί με τα ανάλογα της σωματοστατίνης ντοπαμινεργικός αγωνιστής (καμπεργολίνη, κιναγολίδη). Σε μικρό σχετικά ποσοστό αδενωμάτων μειώνει περαιτέρω τα επίπεδα GH και IGF-1



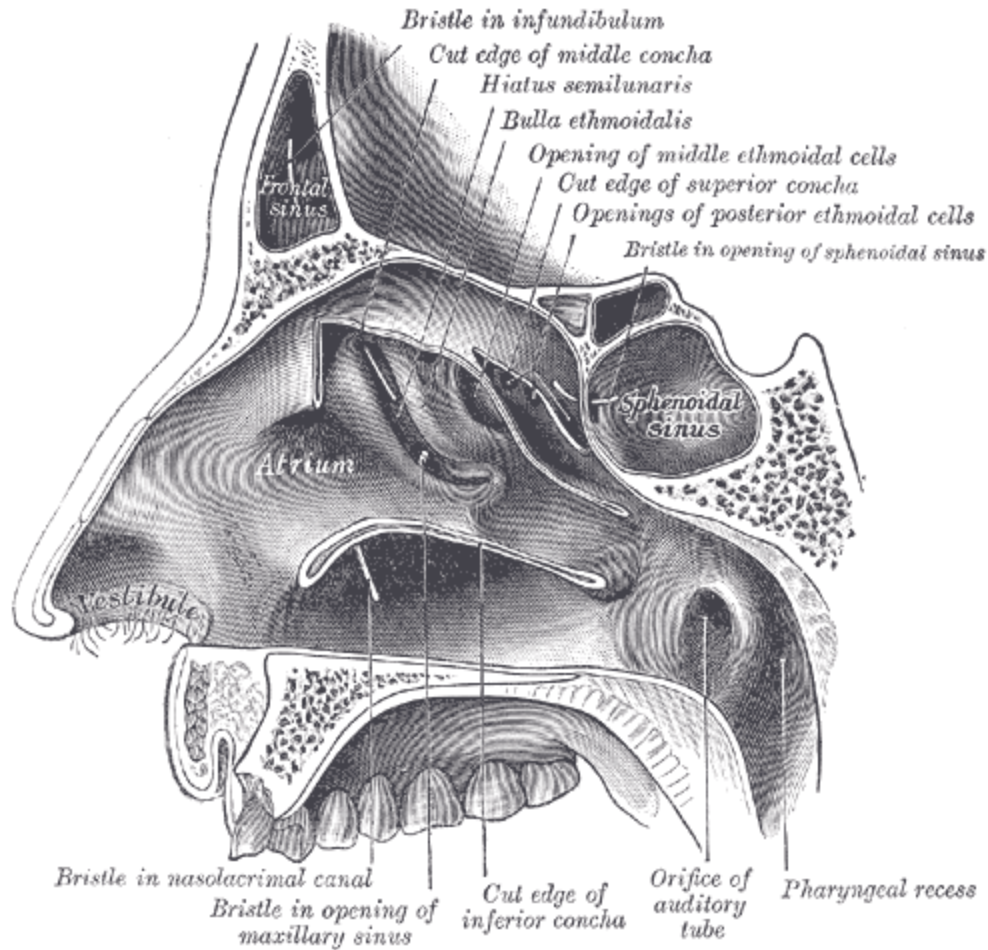
# Μεγαλακρία: Θεραπεία

- Ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει επί αδυναμίας του ασθενούς να χειρουργηθεί και επί αποτυχίας της χειρουργικής θεραπείας. Ακολουθείται από θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης διότι χρειάζεται 5-10 χρόνια να κατεβάσει τα επίπεδα της GH < 2ng/ml και του IGF-1 στα φυσιολογικά.
- Ανταγωνιστής της GH pegvisomant (somavert) συμπληρωματικά όταν τα επίπεδα του IGF-1 παραμένουν αυξημένα μετά την εφαρμογή των παραπάνω θεραπευτικών παρεμβάσεων. Συνδέεται στον υποδοχέα της GH και εμποδίζει τον διμερισμό των υποδοχέων που οδηγεί στην ενεργοποίηση.





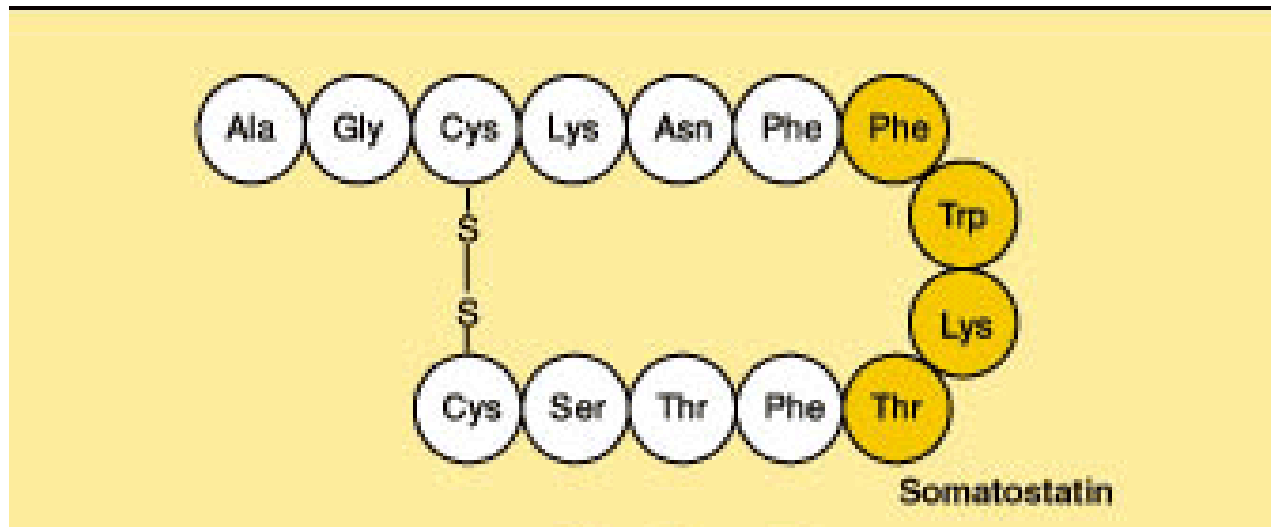
# Διασφηνοειδική αφαίρεση αδενώματος



Ανατομική εικόνα του κρανίου όπου μπορούμε να καταλάβουμε την σχέση του σφηνοειδικού κόλπου με την μύτη από όπου γίνεται η διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος



# Σωματοστατίνη

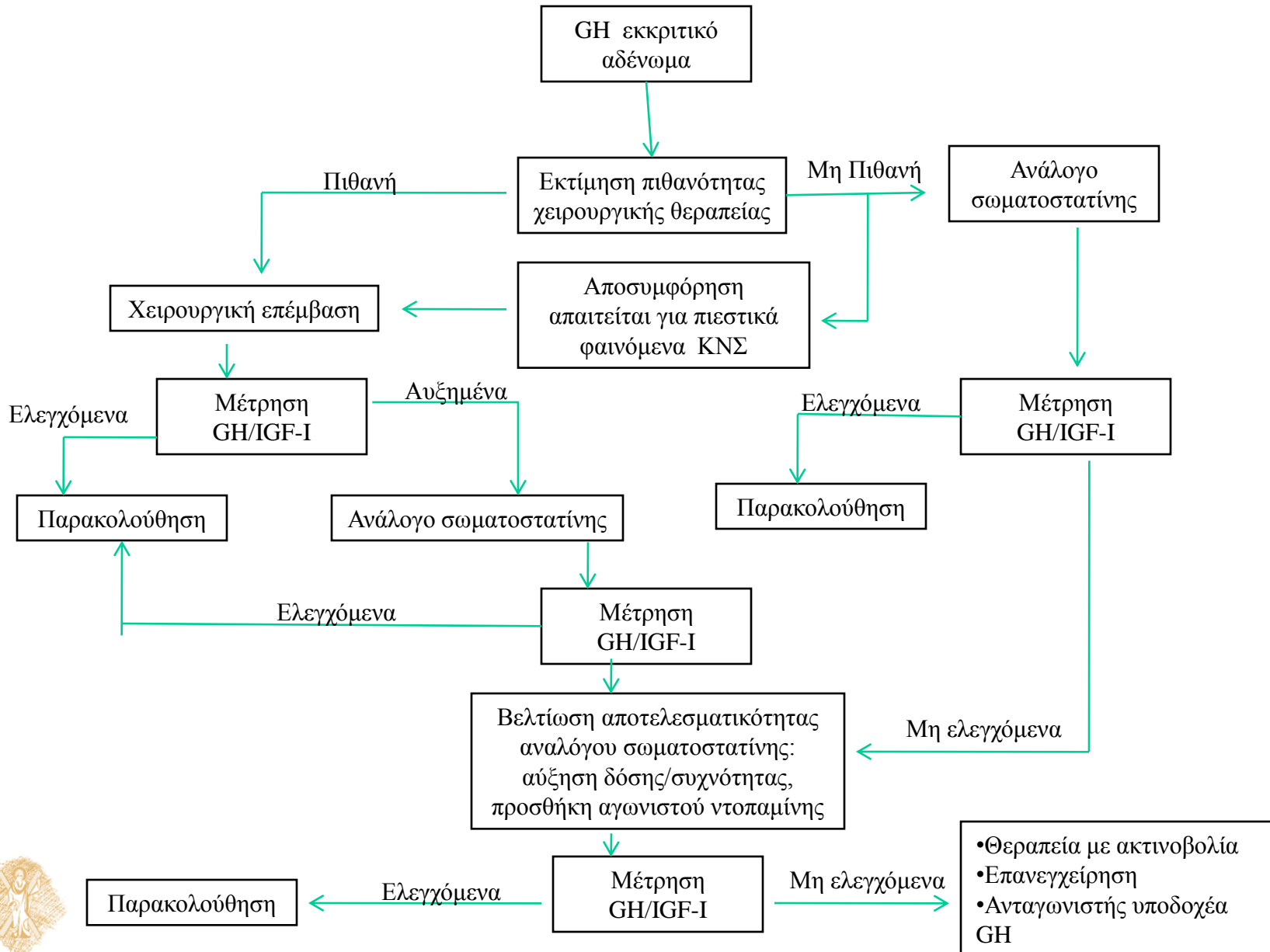


Θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη και οκτρεοτίδιο ρίχνουν  
γρήγορα τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης  
ενώ έχουμε αργή μείωση των επιπέδων της αυξητικής  
ορμόνης μετά την ακτινοθεραπεία



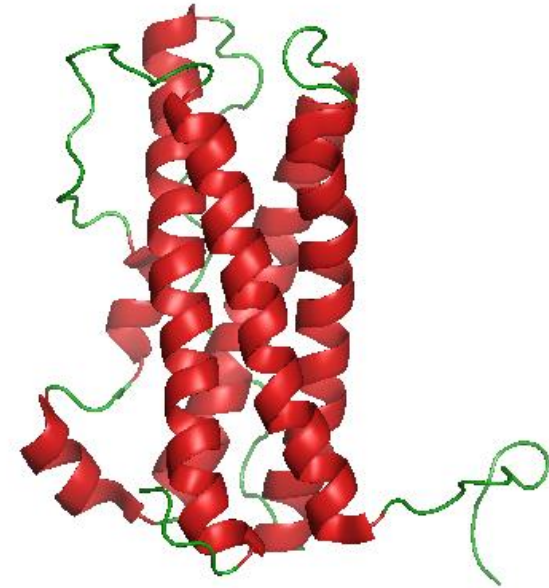


# Αντιμετώπιση της μεγαλακρίας



# ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

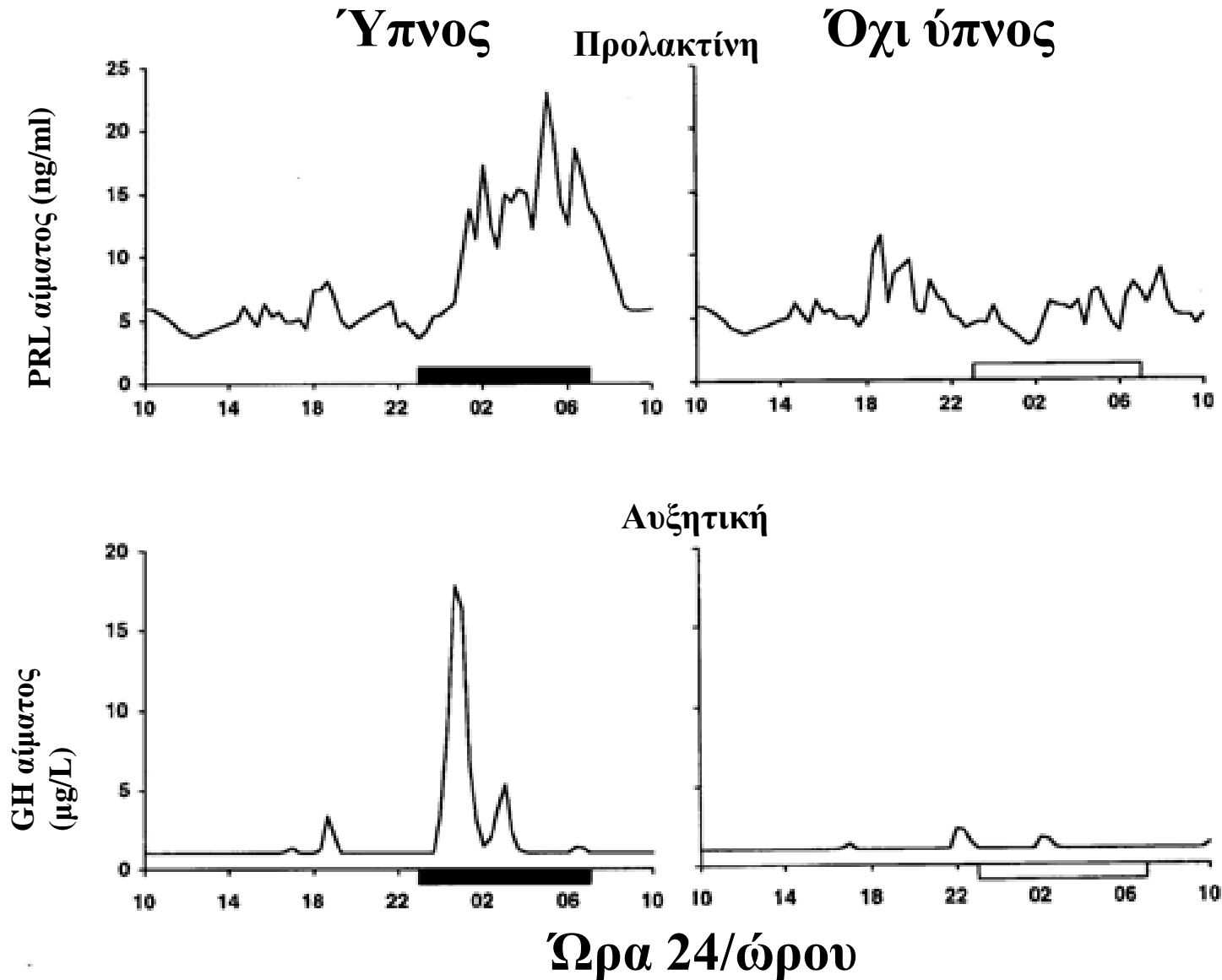
- Πολυπεπτιδική ορμόνη
- Εκκρίνεται κατά ώσεις
- Κιρκάδιος ρυθμός , υψηλότερες τιμές non REM φάση του ύπνου
- Παράγεται στην υπόφυση, κεντρικό νευρικό σύστημα, ανοσοποιητικό σύστημα, μήτρα, πλακούντα
- Ασκεί την δράση της δεσμευόμενη σε ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται σε διάφορους ιστούς, ωοθήκη, μαστός, υπόφυση, καρδιά, πνεύμονας, σπλήνας, ήπαρ, πάγκρεας, νεφρός, επινεφρίδια, μήτρα, σκελετικοί μύες, δέρμα
- *Οι υποδοχείς είναι παρόμοιοι με αυτούς της αυξητικής ορμόνης και της λεπτίνης*



Απεικόνιση του μορίου της προλακτίνης .



# Ημερονύχτιοι ρυθμοί και κατά ώσεις έκκριση υποφυσιακών ορμονών



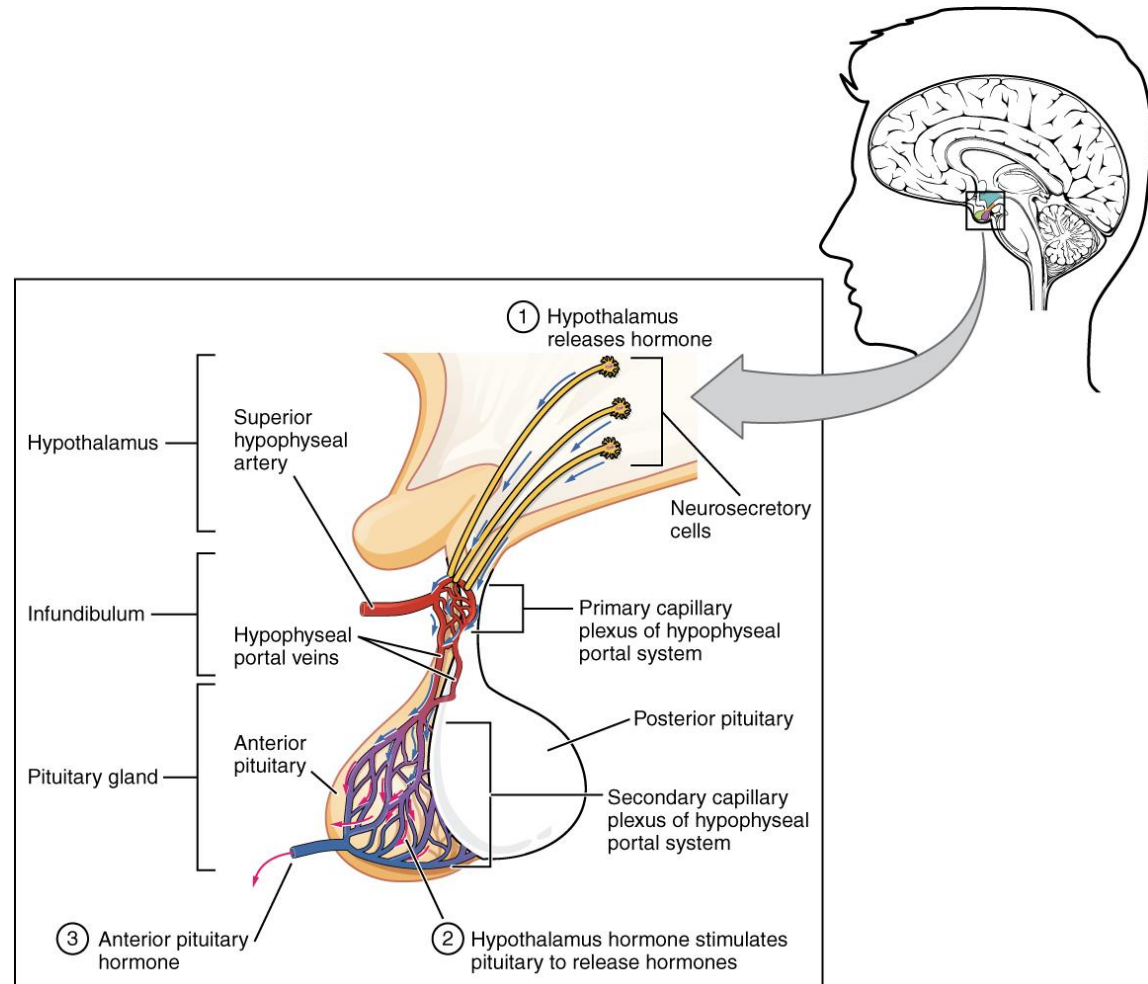
# ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ

- Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ορμόνες της υπόφυσης η έκκριση της προλακτίνης βρίσκεται υπό τον ανασταλτικό έλεγχο του υποθαλάμου, δια μέσου της ντοπαμίνης. Η ντοπαμίνη δρά στους D2 υποδοχείς που βρίσκονται στα γαλακτοτρόφα κύτταρα, επάγοντας την μείωση του cAMP και του ενδοκυττάριου ασβεστίου και έτσι την έκκριση προλακτίνης.



# ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ

Οποιαδήποτε διαταραχή της επικοινωνίας υποθαλάμου-υπόφυσης (πίεση μίσχου, υποθαλαμική βλάβη) οδηγεί σε αύξηση προλακτίνης.



# ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

- Είναι αρκετά συχνή στις γυναίκες.
- 25-30% των γυναικών με γαλακτόρροια ή στειρότητα έχουν υπερπρολακτιναιμία.
- 75% των γυναικών με γαλακτόρροια ή διαταραχές κύκλου (αμηνόρροια) έχουν υπερπρολακτιναιμία.
- Τα προλακτινώματα ευθύνονται για ένα μικρό μέρος αυτής.



# ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑΣ (1)

ΑΙΤΙΑ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Φαινοθειαζίνες</li><li>•Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά</li><li>•Α-μεθυλ-ντοπα</li><li>•Μετοκλοπραμίδη</li><li>•Σιμετιδίνη</li><li>•Οιστρογόνα</li><li>•Βεραπαμίλη</li><li>•Ρεσεπρίνη</li><li>•Σουλπιρίδιο</li></ul>	Επηρεάζουν την δράση της ντοπαμίνης στην υπόφυση	30-50 ng/ml (σπανίως >100 ng/ml) (1ng/ml=25 mU/L)
Υποθυρεοειδισμός	↑TRH διεγείρει την απελευθέρωση PRL	30-50 ng/ml
<ul style="list-style-type: none"><li>•Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</li><li>•Κίρρωση ήπατος</li></ul>	Μειώνουν την κάθαρση PRL	30-50 ng/ml (σπανίως >150 ng/ml)
<ul style="list-style-type: none"><li>•Βλάβες θωρακικού τοιχώματος</li><li>•Herpes Zoster</li></ul>	Μιμούνται τον ερεθισμό της θηλής	30-50 ng/ml



## ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑΣ (2)

ΑΙΤΙΑ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ
<b>ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΜΙΣΧΟΥ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Τραύμα</li><li>• Χειρουργείο</li><li>• Υποφυσιακοί, υποθαλαμικοί ή παραυποφυσιακοί όγκοι</li><li>• Διηθητικές νόσοι υποθαλάμου</li></ul>	Επηρεάζουν τον ανασταλτικό τόνο της ντοπαμίνης στην υπόφυση	30-50 ng/ml (σπανίως >100 ng/ml)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ιδιοπαθής</li><li>• Εργαστηριακή</li><li>• Πολυκυστικές ωοθήκες</li></ul>	Λειτουργική Μακροπρολακτιναιμία	





# ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑ

Αδενώματα των γαλακτοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης.  
Προκαλούν υπερπρολακτιναιμία.

Αποτελούν το 40% των υποφυσιακών όγκων.

Η επίπτωση στον γενικό πληθυσμό 100/1000000.

Η επίπτωση ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλλο.

Μέχρι την 5η δεκαετία είναι συχνότερα στις γυναίκες (10♀: 1♂),  
ενώ μετά η επίπτωση είναι παρόμοια και στα δύο φύλλα.

Στις γυναίκες είναι κυρίως μικροπρολακτινώματα, ενώ στους  
άνδρες μακροπρολακτινώματα



# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑΤΟΣ

- Τα υποφυσιακά αδενώματα έχουν μονοκλωνική προέλευση. Χρειάζεται η παρουσία ενός μεταλλαγμένου κυττάρου του οποίου ο πολλαπλασιασμός και ανάπτυξη ευοδώνεται από την ενεργοποίηση πρωτο-ογκογονιδίων ή από την καταστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
  1. Σημιακή μετάλλαξη στο RAS γονίδιο, που κωδικοποιεί GTP- binding proteins.
  2. Σημιακή μετάλλαξη στο καρβοξυτελικό άκρο PTTG (pituitary transforming gene), διαταράσσοντας την κυτταρική διαίρεση.
  3. Αλλαγές στην έκφραση και λειτουργία του αυξητικού παράγοντα NGF (nerve growth factor) που λειτουργεί με αυτοκρινή τρόπο στα λακτοτρόφα κύτταρα. Προλακτινώματα με έλλειψη D2 υποδοχέων παρουσιάζουν έλλειψη NGF.
  4. Διαταραχές στο αμινοτελικό άκρο του υποδοχέα FGF 4.



# ΔΡΑΣΕΙΣ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ

Διέγερση της γαλουχίας μετά τον τοκετό.

Υπερπρολακτιναιμία → υπογοναδισμό

→ μείωση οστικής πυκνότητας

διαταραχή των ώσεων LHRH, με μειωμένη παλμική έκκριση των γοναδοτροφινών από την υπόφυση ή άμεση δράση της προλακτίνης στις γονάδες

Άνδρες → μείωση σπερματογένεσης

→ μειωμένη libido

πιθανώς σε κεντρική δράση της PRL

Επηρεάζει την συμπεριφορά, άγχος, κατάθλιψη.

Προκαλεί δυσανεξία στην γλυκόζη

υπερινσουλιναίμια

αύξηση του σωματικού βάρους

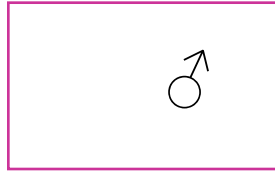
έχει μεταβολικές δράσεις παρόμοιες με αυτές της GH και ασκεί διαβητογόνο δράση



# ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑΤΩΝ

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΛΟΓΩ ΥΠΕΡΕΚΚΡΙΣΗΣ:

- Μειωμένη libido
  - Ανικανότητα
  - Υπογονιμότητα
- Ανωορρηξία
  - Αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια
  - Υπογονιμότητα
  - Έκκριμα από τους μαστούς



## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΛΟΓΩ ΠΙΕΣΗΣ (Μακροαδενώματα)

- Διαταραχές οπτικών πεδίων, κεφαλαλγία κ.λ.π.
- Ανεπάρκεια των λοιπών υποφυσιακών ορμονών

Στις γυναίκες η διάγνωση γίνεται νωρίτερα σε σχέση με τους άνδρες.



# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Εργαστηριακή επιβεβαίωση της υπερπρολακτιναιμίας  
**φυσιολογικές τιμές 15-20 ng/mL**

Πολύ ψηλές τιμές προλακτίνης θέτουν την υποψία προλακτινώματος.

- Απεικονιστικός έλεγχος με CT ή MRI



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑΤΟΣ

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

### ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ

βρωμοκρυπτίνη  
κιναγολίδη  
καβεργολίνη

Τα ποσοστά επιτυχίας με την φαρμακευτική αγωγή είναι πολύ υψηλά 54-86%, σε περίπτωση δε μικροπρολακτινωμάτων φθάνουν το 82%. Μακροχρόνια αγωγή.

Φάρμακο	Φάση ανάπτυξης	Δραστικότητα	Αν. ενέργειες
Βρωμοκρυπτίνη	Για θεραπεία υπερπρολακτιναιμίας (USA, EU)	Βιοχημικός έλεγχος στο 75-80% των ασθενών, ανάπτυξη προλακτινώματος στο 88%	Ναυτία, διαταραχές ΓΕΣ, υπόταση, ρινική συμφόρηση, κατάθλιψη, οξεία ψύχωση κ.α.
Περιγολίδη	Για θεραπεία πάρκινσον	Βιοχημικός έλεγχος στο 75-80% των ασθενών, ανάπτυξη προλακτινώματος	Ίδιες με βρωμοκρυπτίνη
Κουιναγολίδη	Διαθέσιμο EU	Βιοχημικός έλεγχος στο 75-80% των ασθενών, ανάπτυξη προλακτινώματος στο 88%	Ίδιες με βρωμοκρυπτίνη
Καρμπεγολίδη	Για θεραπεία υπερπρολακτιναιμίας (USA, EU)	Βιοχημικός έλεγχος στο 75-80% των ασθενών, ανάπτυξη προλακτινώματος στο 88%	Ίδιες με βρωμοκρυπτίνη



## Προλακτίνωμα:

η θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης, μειώνει την έκκριση της προλακτίνης σε φυσιολογικά επίπεδα



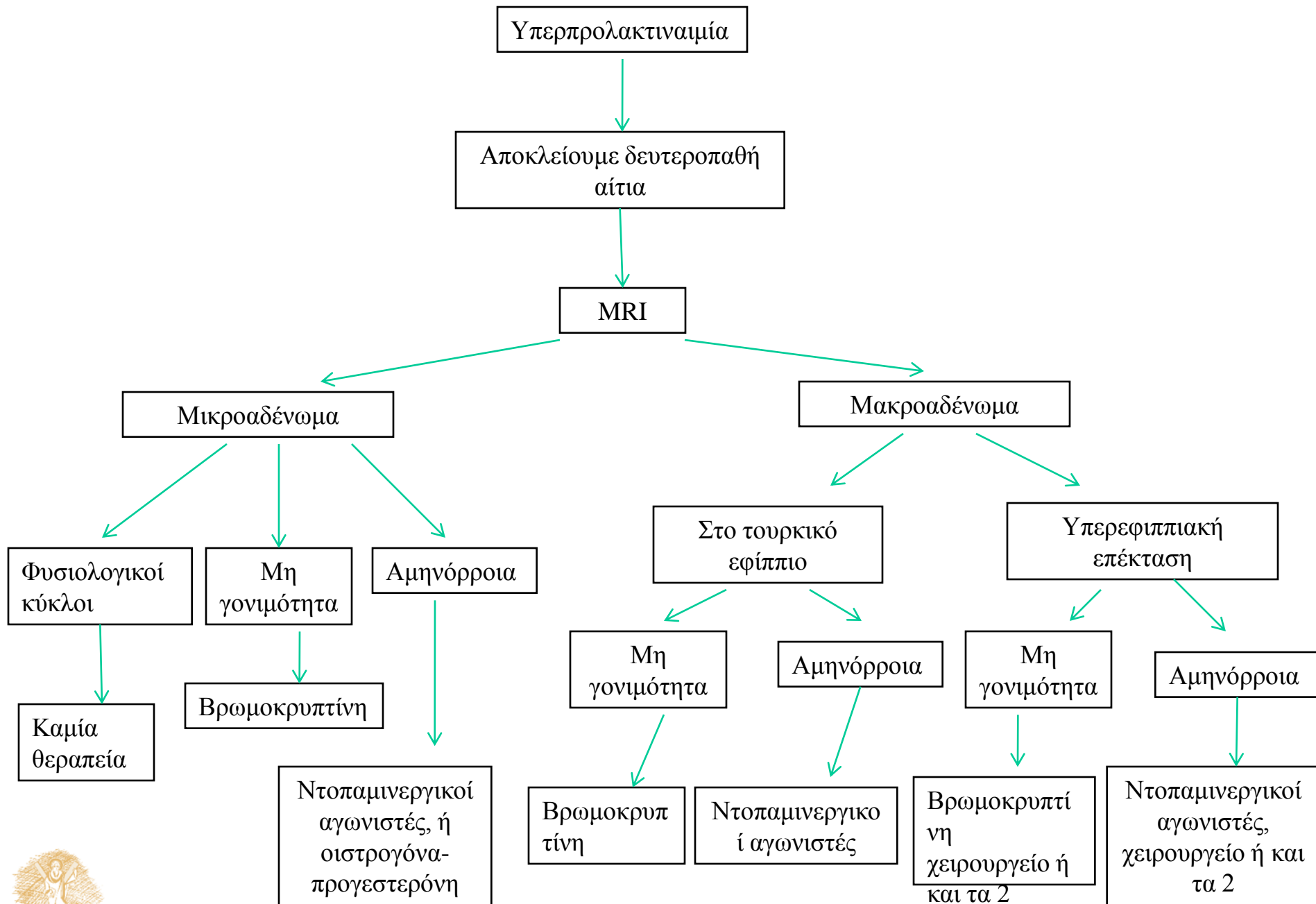
# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑΤΟΣ (συνέχεια)

ΔΙΑΣΦΗΝΟΕΙΔΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ: όταν δεν απαντά στην  
φαρμακευτική αγωγή ή όταν υπάρχει δυσανεξία.

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: σπανίως







**Γυναίκα 35 ετών επισκέπτεται τον θεράποντα ιατρό αιτιώμενη αμηνόρροια και παρουσία εκκρίματος από το μαστό. Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ελεύθερο.**

- ✓ **Πότε είχε εμμηναρχή και αν η έμμηνος ρύση ήταν φυσιολογική.**
- ✓ **Πότε είχε τελευταία φορά έμμηνο ρύση.**
- ✓ **Πότε ήταν η τελευταία κύηση.**
- ✓ **Αν λαμβάνει ή αν έχει λάβει κάποια φαρμακευτική αγωγή στο παρελθόν.**



**ΤΕΛΟΣ**



# Βιβλιογραφία

- Harrison Ενδοκρινολογία, J. Larry, Jameson, ελληνική επιμέλεια  
Απόστολος Βαγενάκης, Νικόλαος Κατσιλάμπρος, εκδόσεις Παρισιάνος
- [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- [www.medscape.com](http://www.medscape.com)



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «**Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση**» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, **Αλεξανδρίδης Θεόδωρος**. «Υπόφυση».  
Έκδοση: **1.0**. Πάτρα **2015**. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:  
<https://eclass.upatras.gr/modules/document/document.php?course=MED1039&openDir=/55028a70PuLp>.



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

